

Conceptmodule

Adjuvante therapie

voor de richtlijn Melanoom

5

10

15

20

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

25

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

30

Stichting Melanoom

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

35

FINANCIERING

De ontwikkeling van de richtlijnmodule werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

CONCEPTMODULE ADJUVANTE THERAPIE VOOR DE RICHTLIJN MELANOOM

©2019

5 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 33 29
nvvh@heelkunde.nl
www.heelkunde.nl

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
	Verantwoording.....	5
5	Module - Adjuvante Therapie	11
	Bijlagen bij module – Adjuvante therapie	37

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • Dr. A.C.J. van Akkooi, chirurgisch oncoloog, werkzaam in het Antoni van Leeuwenhoek, NVvH, voorzitter
- Prof. dr. C. Verhoef, chirurgisch oncoloog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum, NVvH
- Dr. L.B. Been, chirurgisch oncoloog, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen, NVvH
- 10 • Prof. dr. A.J.M. van den Eertwegh, internist-oncoloog, werkzaam in het Amsterdam Universitair Medisch Centrum, NIV
- Dr. M.J.B. Aarts, internist-oncoloog, werkzaam in het Maastricht Universitair Medisch Centrum, NIV
- 15 • Mr. Dr. E.R.M. de Haas, dermatoloog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum, NVDV
- Drs. B. van der Hiel, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Antoni van Leeuwenhoek, NVNG
- Dhr. K. van Elst, patiëntvertegenwoordiger, Stichting Melanoom
- 20 Met ondersteuning van:
 - Dr. W.J. Harmsen, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Dr. J. Tra, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid en onderhoud

- 5 Bij het opstellen van de module heeft de werkgroep een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijnmodule komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

10

Regiehouder(s) ¹	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijnmodule ²	Frequentie van beoordeling op actualiteit ³	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁴	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁵
NVvH	2019	2022 (ENZA DATA)	Jaarlijks	NVvH	Geen

Autorisatie

- 15 De richtlijnmodule zal worden geautoriseerd door de: Nederlandse Vereniging voor Urologie, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland en Prostaatkankerstichting.

Algemene gegevens

- 20 De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Patiënten participatie bij deze richtlijn werd medegefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten (SKPC) binnen het programma KIDZ. De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

25

Belangenverklaringen

- 30 De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het
- 35 secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

¹ Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

² Maximaal na vijf jaar

³ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁴ regie voerende vereniging, gedeelde regie voerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁵ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen
Conceptmodule Adjuvante therapie voor de richtlijn Melanoom

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Van Akkooi	Oncologisch Chirurg, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek	Voorzitter, Tumor Focus Groep (TFG) Melanomen (Integraal Kankercentrum Nederland) Secretaris EORTC	Extern gefinancierd onderzoek: Amgen, Novartis	Geen actie
Verhoef	chirurgisch oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam	Wetenschappelijke adviesraad KWF, onbezoldigd Wetenschappelijk raad Livermetsurvey, onbezoldigd Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, onbezoldigd Lid Algemeen Bestuur Nederlandse Vereniging van Heelkunde, onbezoldigd Voorzitter "'Dutch chapter E-AHPBA'", onbezoldigd Nederlands TNM comite, onbezoldigd Adviesraad IKNL, onbezoldigd Nederlandse wetenschappelijke Sarcoom Werkgroep, onbezoldigd Bestuur Dutch Hepatocellular Carcinoma Group, onbezoldigd Bestuur Familiehuis, Daniel den Hoed Kliniek, onbezoldigd"	Geen	Geen actie
Been	chirurgisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen	Geen	Geen	Geen actie
van den Eertwegh,	internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum	Bestuurslid WIN-O (onbetaald) Bestuurslid DMTR (onbetaald) Adviesraad (betaald) BMS, Novartis, AMGEN, MSD, Roche, Ipsen, Pfizer, Eisai, Merck, Sanofi	Extern gefinancierd onderzoek: Roche (REPOSIT), BMS (iplimumab beschikbaar stellen voor zircon-ipi studie, Sanofi (RECAP, CABAZIPET)	Geen actie
Aarts	internist-oncoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum	Bestuurslid WIN-O (Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie) (onbetaald) Bestuurslid TFG (tumor focus groep)-melanomen (Integraal kankercentrum Nederland) (onbetaald) lid van DUOS (Dutch Uro-Oncology Studygroup) (onbetaald) lid van de EORTC GU Group (onbetaald)	Geen	Geen actie
de Haas	dermatoloog, Erasmus Medisch Centrum	Geen	Geen	Geen actie
van der Hiel	nucleair geneeskundige, Nederlands Kanker Instituut Antoni van Leeuwenhoek	Geen	Extern gefinancierd onderzoek: Roche (REPOSIT)	Geen actie

Van Elst	voorzitter Stichting Melanoom	Penningmeester bij de Centrale Oudercommissie SKOALV (Stichting Kinderopvang Arcen, Lomm en Velden), onbetaald.	Geen	Geen actie
----------	-------------------------------	---	------	------------

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiënten perspectief door een afgevaardigde van een patiëntenvereniging, de Stichting Melanoom, in de werkgroep te laten participeren.

5

Implementatie

In de verschillende fasen van het ontwikkelproces is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijnmodule en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de module in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De implementatietabel is te vinden bij de aanverwante producten.

10

Werkwijze

15

AGREE

Deze module is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based module tot stand komt, wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

20

Knelpuntenanalyse

25

Uit de inventarisatie van de knelpunten door werkgroep/commissie Prostaatcarcinoom van de NVU (2017) bleek dat er een noodzaak was voor (revisie) van deze richtlijnmodule.

Uitgangsvraag en uitkomstmaten

30

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse is door de werkgroepleden en de adviseur een uitgangsvraag opgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de kritieke uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

35

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

40

Aan de hand van specifieke zoektermen werd gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De geselecteerde databases waarin is gezocht en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie is opvraagbaar bij de Richtlijnendatabase, zie het tabblad Zoekverantwoording voor verdere details.

45

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB-instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration:

- AMSTAR – voor systematische reviews.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Indien van toepassing: bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode.

GRADE staat voor: Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">• er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;• het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none">• er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;• het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none">• er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;• er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none">• er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;• de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij één van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

- Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en welke worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

- 10 De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-
- 15 methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

- Bij de ontwikkeling van de module is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die een randvoorwaarde zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag, randvoorwaarden die van invloed zijn op de implementatie van de aanbeveling zijn opgenomen in de implementatietabel.

Kennislacunes

- 30 Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvraag. Er is nagegaan of (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Mocht dit bij deze module het geval zijn, dan is er een aanbeveling voor het doen van onderzoek opgenomen in de bijlage Kennislacunes. Deze bijlage is te vinden onder
- 35 de aanverwante producten.

Commentaar- en autorisatiefase

- De conceptmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, instanties en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve module werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. De commentaartabel is op te vragen bij het Kennisinstituut via:
- 45 secretariaat@kennisinstituut.nl

Literatuur

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ.

- 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.
- 5 Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html. 2013.
- 10 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.
- 15 Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Module - Adjuvante Therapie

Uitgangsvraag

5 Wat is de plaats van adjuvante therapie in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III/IV melanoom?

Inleiding

10 Melanoompatiënten met uitzaaiingen in de lymfklieren worden door de chirurg behandeld voor complete resectie van de lymfklieren (lymfklierdissectie). Momenteel wordt dit alleen nog gedaan bij macroscopische metastasen. Ondanks deze behandeling is er een grote kans op uitzaaiingen op afstand. Afhankelijk van het stadium, wordt in 35 tot 75% van de patiënten later toch hematogene/lymfogene afstandsmetastasen gevonden, waaraan een deel van de patiënten zal overlijden. Voor de behandeling van stadium III
15 melanoompatiënten is er dus behoefte aan adjuvante therapie voor de nog onontdekte hematogene metastasen.

Hoge morbiditeit en therapie-gerelateerde mortaliteit van adjuvante therapie is onwenselijk omdat een groot deel van de patiënten niet van de behandeling zullen profiteren vanwege het feit dat patiënten geen melanoommetastasen meer hebben of omdat de ziekte niet op
20 de therapie reageert. Adjuvante therapie met interferon heeft inconsistente resultaten en de toxiciteit is hoog. Daarnaast gaat adjuvante immunotherapie met hoge dosis ipilimumab gepaard met substantiële morbiditeit met zelfs een kleine kans op overlijden. Adjuvante therapie maakte daarom geen deel uit van de standaardbehandeling in Nederland. De introductie van doelgerichte therapie en immunotherapie met nieuwe 'checkpoint'-remmers
25 bij patiënten met gemetastaseerd (stadium IV) melanoom heeft een omwenteling bewerkstelligd; het heeft verbetering van de ziektevrije-overleving en gaat gepaard met minder toxiciteit dan (hoge dosis) ipilimumab. Adjuvante therapie geeft mogelijk een betere prognose en zou daarom van toegevoegde waarde kunnen zijn in de behandeling van
30 patiënten na complete resectie van stadium III/IV melanoom.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

35 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van adjuvante therapie in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III/IV melanoom?

(P)atiënten: volwassen patiënten (≥ 18 jaar) na complete resectie van stadium III/IV Melanoom;

40 (I)nterventie: adjuvante therapie: pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab, dabrafenib plus trametinib;

(C)omparison: placebo; andersoortige adjuvante therapie

(O)utcome: overleving, ziektevrije overleving, afstandsmetastasevrije overleving, toxiciteit, kosten en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.

45 Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte totale overleving de cruciale uitkomst maat, echter gezien het ontbreken van mature data hieromtrent is momenteel gekozen voor ziektevrije overleving, toxiciteit en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven als een voor de besluitvorming
50 cruciale uitkomstmaat; afstandmetastase-vrije overleving, en kosten zijn daarnaast belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 20 juli 2018 met relevante zoektermen gezocht naar adjuvante therapie bij patiënten met resectie van stadium III/IV melanoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 240 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: placebo-gecontroleerd onderzoek, primair vergelijkend onderzoek en stadium III/IV melanoom na resectie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 15 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 9 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 6 studies definitief geselecteerd.

In totaal zijn zes studies opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

De literatuur zoekactie levert zes relevante publicaties op naar de effecten van adjuvante therapie in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III/IV melanoom (Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Eggermont, 2018; Long, 2017; Weber, 2017). Het betreft fase 3 klinische trials van overwegend hoge kwaliteit (laag risico op bias). Alle RCT's zijn placebogecontroleerd, met uitzondering van de studie van Weber (2017) waarin twee verschillende adjuvante therapieën met elkaar worden vergeleken. De RCT's verschillen in studieopzet, met name met betrekking tot de gebruikte medicatie, geselecteerde uitkomstmaten, follow-up tijd en medicatie-regime. De RCT's analyseren de effecten van verschillende monoklonale antilichamen: ipilimumab (Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Eggermont, 2018; Weber, 2017), pembrolizumab (Eggermont, 2018), nivolumab (Weber, 2017) en proteïnekinaseremmers: een combinatie van dabrafenib en trametinib (Long, 2017). De RCT's hanteren stringente inclusie- en exclusiecriteria, en includeren volwassenen (met uitzondering van studie van Weber, inclusie vanaf 15 jaar) na complete resectie van stadium III melanoom (Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Eggermont, 2018; Long, 2017) of stadium IIIB/C-IV (AJCC 7^{de} editie) melanoom (Weber, 2017). Alle RCT's zijn placebo-gecontroleerd. Ondanks het gebruik van placebo-controle en blinding, bestaat de kans dat patiënten en zorgverleners de groepstoekenning raadden op basis van complicaties die optreden als gevolg van toxiciteit als gevolg van de adjuvante behandeling.

Tabel 1 Overzicht studies naar adjuvante therapie bij patiënten na resectie van stadium III-IV melanoom.

Publicatie	Studie	Patiënt	Interventie (Adjuvant)	Comparison
Coens, 2017	EORTC 18071	Stadium III	Ipilimumab (10mg/kg)	Placebo
Eggermont, 2015	EORTC 18071	Stadium III	Ipilimumab (10mg/kg)	Placebo
Eggermont, 2016	EORTC 18071	Stadium III	Ipilimumab (10mg/kg)	Placebo
Eggermont, 2018	EORTC 1325	Stadium III	Pembrolizumab (200mg)	Placebo
Long, 2017	COMBI-AD	Stadium III	Dabrafenib (2*150 mg/dag) + Trametinib (2 mg/dag)	Placebo
Weber, 2017	CheckMate 238	Stadium III-IV	Nivolumab (3mg/kg)	Ipilimumab (10mg/kg)

De literatuur zoekactie levert drie publicaties van een placebo gecontroleerde RCT (EORTC 18071) op naar de effecten van ipilimumab in de behandeling van patiënten na complete

resectie van stadium III melanoom (Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016). In alle drie de publicaties worden uitkomsten van één studie; de EORTC 18071-trial beschreven. De EORTC 18071-trial heeft een parallel onderzoeksdesign waarbij zowel patiënten in de experimentele als in de controlegroep op vaste momenten worden behandeld met ipilimumab of placebo. In dit onderzoek hebben noch de proefpersonen, noch de onderzoekers kennis over wie tot de experimentele groep behoort en wie tot de controlegroep (dubbelblind). Patiënten gerandomiseerd in de ipilimumab groep (n=475) (of controlegroep, n=476) kregen elke drie weken een dosering van 10 mg/kg ipilimumab (of placebo), daarna met een frequentie van drie maanden tot 3 jaar en werden voor een periode van vijf jaar gevolgd vanaf het moment van randomisatie.

Eggermont (2015) en Eggermont (2016) beschrijven de ziektevrije overleving op respectievelijk drie en vijf jaar na randomisatie. Coens (2017) beschrijft de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven op 3 jaar na randomisatie. Ziektevrije overleving werd gedefinieerd als de tijd vanaf het moment van randomisatie tot de datum van eerste ziekteverschijnsel (histologisch bevestigd). Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven werd gemeten met de QLQ-30 quality of life instrument op baseline, 4, 7, 10, en 24 weken, en daarna elke 12 weken tot een periode van 2 jaar. Resultaten werden gesommeerd per tijdspunt; een vooraf gedefinieerde verschillscore van 10 punten tussen de groepen werd klinisch relevant beschouwd. De EORTC 18071-trial heeft een behoorlijke omvang, met 475 patiënten gerandomiseerd in de experimentele groep (ipilimumab) en 476 patiënten gerandomiseerd in de controlegroep (placebo). De EORTC 18071-trial is van hoge kwaliteit (zie risk of bias tabel).

Eggermont (2018) verrichtte een onderzoek naar de effecten van pembrolizumab in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III melanoom (EORTC 1325-trial). In een placebo-gecontroleerde, dubbel geblindeerde RCT werden patiënten verdeeld over de experimentele groep (n= 514) en controlegroep (n= 505). Patiënten in de experimentele groep kregen elke drie weken 200 mg pembrolizumab intraveneus toegediend voor een periode van 12 maanden (max. 18 toedieningen) of tot het moment van onacceptabel hoge toxiciteit dan wel ziekteprogressie. Ziektevrije overleving was de primaire uitkomstmaat. Deze RCT is van overwegend hoge kwaliteit (zie risk of bias tabel).

In de studie van Long (2017) wordt een placebo-gecontroleerde, dubbel geblindeerde RCT beschreven naar de effecten van dabrafenib plus trametinib in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III BRAF-gemuteerde melanoom (COMBI-AD-trial). De RCT heeft een behoorlijke omvang, met 438 patiënten gerandomiseerd in de experimentele groep (combinatie van dabrafenib plus trametinib) en 432 patiënten gerandomiseerd in de controle groep (placebo). Patiënten in de experimentele groep kregen twee maal daags orale dabrafenib (150 mg) in combinatie met één maal daags orale trametinib (2 mg) voor een periode van 12 maanden. De primaire uitkomstmaat was ziektevrije overleving. Deze RCT is van overwegend hoge kwaliteit (zie risk of bias tabel).

Weber (2018) verrichtte een onderzoek naar de effecten van twee adjuvante therapieën (nivolumab versus ipilimumab) in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium IIIb/c of IV melanoom (CheckMate 238-trial). Patiënten werden vanaf 15 jaar geïnccludeerd. De studie beschrijft een placebo-gecontroleerde, dubbel geblindeerde RCT waarin patiënten op basis van kans werden verdeeld over de nivolumab groep (n= 453) en de ipilimumab groep (n= 453). Patiënten in de nivolumab groep kregen elke twee weken 3 mg nivolumab per kilogram lichaamsgewicht. Patiënten in de ipilimumab kregen vier maal a

drie weken een dosering van 10 mg ipilimumab per kilogram lichaamsgewicht voorgeschreven gevolgd door een toediening a 12 weken. De behandeling werd voortgezet voor een periode van één jaar of tot het moment dat er onacceptabele toxische effecten optraden of ziekterecidief. De RCT is van overwegend hoge kwaliteit (zie risk of bias tabel).

5

Resultaten

Ipilimumab versus placebo (EORTC 18071-trial)

Ziektevrije overleving na drie jaar

10 In de studie van Eggermont (2015) wordt een survivalanalyse uitgevoerd om het verschil in tijd tot het optreden van een bepaald event (ziekte) tussen de experimentele groep (ipilimumab) en controlegroep (placebo) te analyseren over een periode van drie jaar, waarbij de hazard ratio (HR) de grootte van het effect aanduidt. Het percentage patiënten met ziektevrije overleving na drie jaar follow-up is 46,5% (95%BI= (41,5 tot 51,3)) in de ipilimumab groep en 34,8% (95%BI= (30,1 tot 39,5)) in de placebogroep, met een mediane ziektevrije overleving van respectievelijk 26,1 maanden (95%BI= (19,3 tot 39,3)) en 17,1 maanden (95%BI= (13,4 tot 21,6)). De 3-jaar ziektevrije overleving was statistisch significant langer in de ipilimumab groep dan in de placebogroep (HR= 0,75; 95%BI= (0,64 tot 0,90); p= 0,0013) (Tabel 2).

Ziektevrije overleving na vijf jaar

20 In de studie van Eggermont (2016) wordt een survivalanalyse uitgevoerd om het verschil in tijd tot het optreden van een bepaald event tussen de experimentele groep (ipilimumab) en controlegroep (placebo) te analyseren over een periode van vijf jaar, waarbij de hazard ratio (HR) de grootte van het effect aanduidt. Het percentage patiënten met 5-jaar ziektevrije overleving is 40,8% (95%BI= (36,0 tot 45,6)) in de ipilimumab groep en 30,3% (95%BI= (26,0 tot 34,6)) in de placebogroep, met een mediane ziektevrije overleving van respectievelijk 27,6 maanden (95%BI= (19,3 tot 37,2)) en 17,1 maanden (95%BI= (13,6 tot 21,6)). De 5-jaar ziektevrije overleving was statistisch significant langer in de ipilimumab groep dan in de placebogroep (HR= 0,76; 95%BI= (0,64 tot 0,89); p< 0,001) (Tabel 2).

30

Totale overleving na vijf jaar

35 Het percentage patiënten met totale overleving na vijf jaar follow-up is 65,4% (n= 313; 95%BI= (60,8 tot 69,9)) in de ipilimumab en 54,4% (n= 262; 95%BI= (49,7 tot 58,9)) in de placebogroep. De totale 5-jaar overleving was statistisch significant langer in de ipilimumab groep dan in de placebogroep (HR= 0,72; 95%BI= (0,58 tot 0,88); p= 0,001) (Tabel 2).

Afstandsmetastase-vrije overleving na vijf jaar

40 Het percentage patiënten met een afstandsmetastase-vrije overleving na vijf jaar follow-up is 48,3% (n= 248; 95%BI= (43,4 tot 53,0)) in de ipilimumab groep en 38,9% (95%BI= (34,3 tot 43,6)) in de placebogroep, met een mediane ziektevrije overleving van respectievelijk 48,3 maanden (95%BI= (35,5 tot 71,6)) en 27,5 maanden (95%BI= (21,9 tot 34,8)). De afstandsmetastase-vrije overleving na vijf jaar follow-up was statistisch significant langer in de ipilimumab groep dan in de placebogroep (HR= 0,76; 95%BI= (0,64 tot 0,92); p= 0,002) (Tabel 2).

45

Tabel 2. Outcome EORTC 18071-trial (Eggermont, 2015; Eggermont, 2016).

	<i>Ipilimumab (n=475)</i>	<i>Placebo (n=476)</i>	<i>HR</i>	<i>95% BI</i>	<i>P-waarde</i>
<i>3-jaar ziektevrije overleving</i>	46,5%	34,8%	0,75	0,64 – 0,90	0,0013
<i>5-jaar ziektevrije overleving</i>	40,8%	30,3%	0,76	0,64 – 0,89	<0,001
<i>5-jaar totale overleving</i>	65,4%	54,4%	0,72	0,58 – 0,88	0,001

5-jaar afstandsmetastase-vrije overleving	48,3%	38,9%	0,76	0,64 – 0,92	0,002
---	-------	-------	------	-------------	-------

Note: HR, hazard ratio; BI, betrouwbaarheidsinterval

Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven na drie jaar

- 5 In de studie van Coens (2017) worden resultaten gerapporteerd over het verschil in gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven tussen de experimentele groep (ipilimumab) en controle groep (placebo). De QLQ-30 werd afgenomen op baseline, 4, 7, 10, en 24 weken, en daarna elke 12 weken tot een periode van 2 jaar, een verschilscore van 10 punten tussen de groepen werd klinisch relevant beschouwd. De gemiddelde globale gezondheidsscore tijdens
- 10 (77,32; SD= 17,36 versus 72,96; SD=17,82; p< 0,001) en na behandeling (76,48; SD= 17,52 versus 72,32; SD=18,60; p< 0,001) verschilde statistisch significant tussen de ipilimumab en placebo groep maar was niet klinisch relevant (verschilscore QLQ-30 < 10 punten).

Complicaties en veiligheid

- 15 Immuun-gerelateerde complicaties kwamen vaker voor in de ipilimumab groep dan in de placebogroep (90,4% vs. 39,7%). Tabel 3 geeft een overzicht van de complicaties in beide groepen. Het percentage immuun-gerelateerde complicaties graad 3 tot 4 was 41,6% in de ipilimumab-groep en 2,7% in de placebogroep. De meest voorkomende gr 3-4 complicaties in de ipilimumab groep waren gastro-intestinaal (16,2%), hepatisch (10,9%) en endocrinologisch (7,8%). In totaal zijn vijf patiënten in de ipilimumab groep overleden ten
- 20 gevolg van toxiciteit; drie als gevolg van colitis (twee met intestinale perforatie), één als gevolg van myocarditis en één patiënt als gevolg van multipele orgaan dysfunctie, geassocieerd met Guillain-Barré syndroom (Tabel 3).

Tabel 3. Immuun-gerelateerde complicaties EORTC 18071-trial (Eggermont, 2015; Eggermont, 2016).

Complicaties, n (%)	Ipilimumab (N=471)				Placebo (N=474)			
	Graad 1-5	Graad 3	Graad 4	Graad 5	Graad 1-5	Graad 3	Graad 4	Graad 5
Totaal	426 (90,4)	169 (35,9)	27 (5,7)	5 (1,1)	188 (39,7)	12 (2,5)	1 (0,2)	0 (-)
Dermatologisch	298 (63,3)	20 (4,2)	0 (-)	0 (-)	99 (20,9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
- Uitslag	161 (34,2)	5 (1,1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Gastro-intestinaal*	217 (46,1)	70 (14,9)	6 (1,3)	3 (0,6)	85 (17,9)	3 (0,6)	1 (0,2)	0 (-)
- Diarree	194 (41,2)	46 (9,8)	0 (-)	0 (-)	80 (16,9)	2 (0,4)	0 (-)	0 (-)
- Colitis	73 (15,5)	32 (6,8)	4 (0,8)	3 (0,6)	7 (1,5)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (-)
Endocrinologisch	178 (37,8)	34 (7,2)	3 (0,6)	0 (-)	38 (8,0)	1 (0,2)	0 (-)	0 (-)
- Hypofysitis	77 (16,3)	20 (4,2)	1 (0,2)	0 (-)	1 (0,2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Hepatisch	115 (24,4)	38 (8,1)	13 (2,8)	0 (-)	20 (4,2)	1 (0,2)	0 (-)	0 (-)
- Verhoogde leverenzymwaarden	83 (17,6)	14 (3,0)	14 (3,0)	0 (-)	18 (3,8)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Neurologisch	21 (4,5)	5 (1,1)	4 (0,8)	0 (-)	9 (1,9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Overig [†]	111 (23,6)	34 (7,2)	2 (0,4)	2 (0,4)	23 (4,9)	8 (1,7)	0 (-)	0 (-)

*Gastro-intestinaal: Gastro-intestinale perforatie trad op bij zeven patiënten (1,5%) in de Ipilimumab-groep (dergelijke voorvallen werden geacht verband te houden met ipilimumab) en bij drie patiënten (0,6%) in de placebogroep (geen van deze gevallen werd geacht verband te houden met placebo).

5

[†]Overig: In de Ipilimumab-groep hadden 26 patiënten een graad 3 of 4 lipase-level, vier hadden een graad 3 of 4 immuunsysteemaandoening (overgevoeligheid, auto-immuunrespons stoornis, anafylactoïde reactie of geneesmiddelovergevoeligheid), vier hadden graad 3 longinfiltratie, pneumonitis of interstitiële longziekte, één had artritis en één had uveïtis.

Ipilimumab versus Nivolumab (CheckMate 238-trial)

Ziektevrije overleving na 12 maanden

In de studie van Weber (2018) wordt een survival analyse uitgevoerd om het verschil in tijd tot het optreden van een bepaald event (ziekte of dood) tussen de nivolumab groep en de ipilimumab groep te analyseren over een periode van 12 maanden, waarbij de hazard ratio (HR) de grootte van het effect aanduidt. Het percentage ziektevrije overleving na 12 maanden is 70,5% (95%BI= (66,1 tot 74,5)) in de nivolumab groep en 60,8% (95%BI= (56,0 tot 65,2)) in de ipilimumab groep. De 12-maanden ziektevrije overleving was statistisch significant langer in de nivolumab groep dan in de ipilimumab groep (HR= 0,65; 97,5%BI= (0,51 tot 0,83); $p < 0,001$). In tabel 3 is het verschil in ziektevrije tussen de ipilimumab groep en de placebo groep gespecificeerd naar stadiëring melanoom (tabel 4).

Totale overleving na 12 maanden

Weber (2018) rapporteert niet over het verschil in 12-maanden totale overleving tussen de nivolumab groep en de ipilimumab groep.

Afstandsmetastase-vrije overleving na 12 maanden

De 12-maanden afstansmetastase-vrije overleving was statistisch significant langer in de nivolumab groep dan in de ipilimumab groep (HR= 0,73; 95%BI= (0,55 tot-0,95); $p < 0,002$). Na twaalf maanden was het percentage patiënten met metastase op afstand 25,2% (n=93) in de nivolumab groep en 31,4% in de ipilimumab groep (n=115).

Tabel 4. Outcome Checkmate 238-trial (Weber, 2018)

	<i>Ipilimumab (n=453)</i>	<i>Nivolumab (n=453)</i>	<i>HR</i>	<i>97,5% BI</i>	<i>P-waarde</i>
<i>Recurrence free-survival 12 maanden</i>					
- Overall	60,8%	70,5%	0,65	0,51 – 0,83	<0,001
- Stage III	61,6%	72,3%	0,65	0,51 – 0,82	-
- Stage IV	57,5%	63,0%	0,70	0,45 – 1,10	-

Note: HR, hazard ratio; BI, betrouwbaarheidsinterval

Complicaties en veiligheid

Weber (2018) rapporteert over het percentage complicaties in beide groepen, maar toetst deze verschillen niet op statistische significantie. Het percentage complicaties (grade 3 en 4) was 14,4% in de nivolumab groep en 45,9% in de ipilimumab groep. Complicaties leidde in 9,7% van de patiënten in de nivolumab groep tot het staken van de behandeling, dit was 42,6% in de ipilimumab groep (Tabel 5). In totaal zijn twee patiënten in de ipilimumab groep overleden ten gevolge van toxiciteit; een patiënt ten gevolge van beenmergplasie en de andere patiënt ten gevolge van colitis welke optrad 100 dagen na de laatste dosis ipilimumab. Er is geen patiënt overleden, behandelings-gerelateerd, in de nivolumab arm.

Tabel 5. Behandel-gerelateerde complicaties Checkmate 238-trial (Weber, 2018).

<i>Complicaties, n (%)</i>	<i>Nivolumab (N=452)</i>		<i>Ipilimumab (N=453)</i>	
	<i>Alle gradaties</i>	<i>Graad 3-4</i>	<i>Alle gradaties</i>	<i>Graad 3-4</i>
Totaal	438 (96,9)	115 (25,4)	446 (98,5)	250 (55,2)
Behandel gerelateerde events	385 (85,2)	65 (14,4)	434 (95,8)	208 (45,9)
- Vermoeidheid	156 (34,5)	2 (0,4)	149 (32,9)	4 (0,9)
- Diarree	110 (24,3)	7 (1,5)	208 (45,9)	43 (9,5)
- Jeuk	105 (32,3)	0 (-)	152 (33,6)	5 (1,1)
- Uitslag	90 (19,9)	5 (1,1)	133 (29,4)	14 (3,1)
- Misselijkheid	68 (15,0)	1 (0,2)	91 (20,1)	0 (-)
- Gewrichtspijn	57 (12,6)	1 (0,2)	49 (10,8)	2 (0,4)
- Asthenia	57 (12,6)	1 (0,2)	53 (11,7)	4 (0,9)
- Hypothyreoïdie	49 (10,8)	1 (0,2)	31 (6,8)	2 (0,4)
- Hoofdpijn	44 (9,7)	1 (0,2)	79 (17,4)	7 (1,5)
- Buikpijn	29 (6,4)	0 (-)	46 (10,2)	1 (0,2)
- Toename ALT level	28 (6,2)	5 (1,1)	66 (14,6)	26 (5,7)
- Toename AST level	25 (5,5)	2 (0,4)	48 (10,6)	11 (2,4)
- Maculopapulaire uitslag	24 (5,3)	0 (-)	50 (11,0)	9 (2,0)
- Hypofysitis	7 (1,5)	2 (0,4)	48 (10,6)	11 (2,4)
- Koorts	7 (1,5)	0 (-)	54 (11,9)	2 (0,4)
Events die leiden tot stoppen behandeling	44 (9,7)	21 (4,6)	193 (42,6)	140 (30,9)
Behandel gerelateerde events die leiden tot stoppen behandeling	35 (7,7)	16 (3,5)	189 (41,7)	136 (30,0)

Note: In totaal waren twee patiënten in de ipilimumab groep overleden; één patiënt ten gevolge van beenmergplasie en de andere patiënt ten gevolge van colitis welke optrad 100 dagen na de laatste dosis ipilimumab. Er waren geen patiënt overleden, behandelings-gerelateerd, in de nivolumab arm.

Pembrolizumab versus placebo (EORTC 1325 trial)

Ziektevrije overleving na 12 maanden

In de studie van Eggermont (2018) wordt een survivalanalyse uitgevoerd om het verschil in tijd tot het optreden van een bepaald event (ziekte) tussen de experimentele groep (pembrolizumab) en controle groep (placebo) te analyseren over een periode van 12 maanden, waarbij de hazard ratio (HR) de grootte van het effect aanduidt. Het percentage ziektevrije overleving na 12 maanden is 75,4% (95%BI= (71,3 tot 89,9)) in de pembrolizumab en 61,0% (95%BI= (56,5 tot 65,1)) in de placebogroep. De 12-maanden ziektevrije overleving was statistisch significant langer in de pembrolizumab groep dan in de placebo groep (HR= 0,57; 95%BI= (0,43 tot 0,74); $p < 0,001$).

Subgroep-analyse PD-L1 positieve en negatieve tumoren

In de studie van Eggermont (2018) wordt een subgroep-analyse uitgevoerd in patiënten met PD-L1 positieve tumoren (n=853) en PD-L1 negatieve tumoren (n=116). De 12-maanden ziektevrije overleving in de groep patiënten met PD-L1 positieve tumoren was 77,1% (95%BI= (72,7 tot 80,9)) in de pembrolizumab en 62,6% (95%BI= (55,7 tot 67,0)) in de placebogroep. De 12-maanden ziektevrije overleving in patiënten met PD-L1 positieve tumoren was statistisch significant beter in de pembrolizumab groep dan in de placebo groep (HR= 0,54; 95%BI= (0,43 tot 0,74); $p < 0,001$). De 12-maanden ziektevrije overleving in patiënten met PD-L1 negatieve tumoren was 72,2% (95%BI= (58,6 tot 82,0)) in de pembrolizumab groep en 52,2% (95%BI= (38,2 tot 64,5)) in de placebogroep, statistisch significant in het voordeel van de pembrolizumab groep (HR= 0,57; 95%BI= 0,26-0,85).

Totale overleving na 12 maanden

Eggermont (2018) rapporteert niet over het verschil in 12-maanden totale overleving tussen de pembrolizumab groep en de placebo groep.

Afstandsmetastasevrije overleving na 12 maanden

Eggermont (2018) rapporteert niet over het verschil in 12-maanden totale afstandsmetastase vrije overleving tussen de pembrolizumab groep en de placebo groep.

Complicaties en veiligheid

Eggermont (2018) rapporteert over het percentage complicaties in beide groepen, maar toetst deze verschillen niet op statistische significantie. Het percentage behandel gerelateerde complicaties (graad 3 en 4) was 14,7% in de pembrolizumab groep en 3,4% in de placebogroep. Het percentage immuun-gerelateerde complicaties (graad 3 en 4) was 7,1% in de pembrolizumab groep en 0,6% in de placebogroep. Er was één patiënt overleden in de pembrolizumab arm: een behandelings-gerelateerde myositis. Tabel 6 geeft een overzicht van behandel gerelateerde complicaties in beide groepen.

Tabel 6. Behandel gerelateerde complicaties Pembrolizumab versus Placebo (Eggermont, 2018).

<i>Complicaties, n (%)</i>	<i>Pembrolizumab (N=509)</i>		<i>Placebo (N=502)</i>	
	<i>Alle gradaties</i>	<i>≥ Graad 3</i>	<i>Alle gradaties</i>	<i>≥ Graad 3</i>
<i>Totaal events</i>	475 (93,3)	161 (31,6)	453 (90,2)	93 (18,5)
Behandel-gerelateerde events	396 (77,8)	75 (14,7)	332 (66,1)	17 (3,4)
- Vermoeidheid of Asthenia	189 (37,1)	4 (0,8)	167 (33,3)	2 (0,4)
- Dermatologisch	144 (28,3)	1 (0,2)	92 (18,3)	0 (-)
o Uitslag	82 (16,1)	1 (0,2)	54 (10,8)	0 (-)
o Jeuk	90 (17,7)	0 (-)	51 (10,2)	0 (-)
- Diarree	97 (19,1)	4 (0,8)	84 (16,7)	3 (0,6)
- Gewrichtspijn	61 (12,0)	3 (0,6)	55 (11,0)	0 (-)
- Misselijkheid	58 (11,4)	0 (-)	43 (8,6)	0 (-)
- Kortademigheid	30 (5,9)	1 (0,2)	15 (3,0)	0 (-)
Immuun gerelateerde events	190 (37,3)	36 (7,1)	45 (9,0)	3 (0,6)
Endocrine aandoening	119 (37,3)	9 (1,8)	25 (5,0)	0 (-)
- Hypothyreoïdie	73 (14,3)	0 (-)	14 (2,8)	0 (-)
- Hyperthyreoïdie	52 (10,2)	1 (0,2)	6 (1,2)	0 (-)
- Thyroïditis	16 (3,1)	0 (-)	1 (0,2)	0 (-)
- Hypophysitis, inclusief hypopituitarisme	11 (2,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0 (-)
- Type 1 Diabetes mellitus	5 (1,0)	1 (0,2)	0 (-)	0 (-)
- Bijnierinsufficiëntie	5 (1,0)	1 (0,2)	4 (0,8)	0 (-)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	24 (4,7)	4 (0,8)	3 (0,6)	0 (-)
- Pneumonitis of interstitiële longziekte	17 (3,3)	4 (0,8)	3 (0,6)	0 (-)
- Sarcoïdose	7 (1,4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Vitiligo of ernstige huidreacties	27 (5,3)	3 (0,6)	8 (1,6)	0 (-)
- Vitiligo	24 (4,7)	0 (-)	8 (1,6)	0 (-)
- Ernstige huidreacties	3 (0,6)	3 (0,6)	0 (-)	0 (-)
Gastro-intestinale aandoeningen	20 (3,9)	10 (2,0)	4 (0,8)	2 (0,4)
- Colitis	19 (3,7)	10 (2,0)	3 (0,6)	1 (0,2)

Concept Module Adjuvante therapie voor de richtlijn Melanoom

- Pancreatitis	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Lever- en galaandoeningen	9 (1,8)	7 (1,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
- Hepatitis	9 (1,8)	7 (1,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Overige immuun gerelateerde events	15 (2,9)	5 (1,0)	5 (1,0)	0 (-)
Nierontsteking	2 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,2)	0 (-)
Uveïtis	2 (0,4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Myositis	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0(-)
Myocarditis	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (-)	0 (-)

Note: De onderzoekers bepaalden of bijwerkingen gerelateerd waren aan de behandeling. Bijwerkingen en immuungerelateerd bijwerkingen die voorkwamen bij ten minste 10% van de patiënten of die werden beschouwd als medisch relevant, werden gerapporteerd. Patiënten kunnen meer dan één event hebben gehad. Er was één patiënt overleden in de pembrolizumab-groep: een behandelings-gerelateerde myositis.

Dabrafenib + trametinib versus placebo (COMBI-AD trial)

Recidiefvrije overleving na drie jaar

5 In de studie van Long (2017) wordt een survival analyse uitgevoerd om het verschil in tijd tot het optreden van een bepaald event (ziekte of dood) tussen de experimentele groep (dabrafenib + trametinib) en controle groep (placebo) te analyseren over een periode van drie jaar, waarbij de hazard ratio (HR) de grootte van het effect aanduidt. Het percentage recidiefvrije overleving na drie jaar is 58% in de dabrafenib + trametinib groep en 39% in de placebo groep. De 3-jaar recidiefvrije overleving was statistisch significant langer in de dabrafenib + trametinib groep dan in de placebo groep (HR= 0,47; 95%BI= (0,39 tot 0,58); p< 10 0,001).

Totale overleving na drie jaar

15 Het percentage patiënten met een totale overleving na drie jaar follow-up is 86% in de dabrafenib + trametinib groep en 77% in de placebo groep. De 3-jaar totale overleving was statistisch significant langer in de dabrafenib + trametinib groep dan in de placebo groep (HR= 0,57; 95%BI= (0,42 tot 0,79); p< 0,001). Echter, dit mag (nog) niet als significant gerekend worden conform het van tevoren gedefinieerde statistische plan.

Afstandsmetastasevrije overleving na drie jaar follow-up

20 Het percentage patiënten met een afstandsmetastasevrije overleving na drie jaar follow-up is 75% (n= 110) in de dabrafenib + trametinib groep en 65% (n=152) in de placebogroep. De 3-jaar afstandsmetastase-vrije overleving was statistisch significant langer in de dabrafenib + trametinib groep dan in de placebo groep (HR= 0,51; 95%BI= (0,40 tot 0,60); p< 0,001).

Complicaties en veiligheid

25 Long (2017) rapporteert over het percentage complicaties in beide groepen, maar toetst deze verschillen niet op statistische significantie. Het percentage behandel gerelateerde complicaties (graad 3 en 4) was 41% in de dabrafenib + trametinib groep en 14% in de placebogroep. In de dabrafenib + trametinib groep waren 289 complicaties (66%) die er voor 30 zorgde dat de behandeling werd onderbroken versus 65 complicaties (15%) in de placebogroep. Er was geen behandelings-gerelateerd overlijden. Tabel 7 geeft een overzicht van complicaties in beide groepen.

Tabel 7. Behandel gerelateerde complicaties Dabrafenib plus Trametinib versus Placebo (Long, 2017)

<i>Complicaties, n (%)</i>	<i>Dabrafenib plus Trametinib (N=435)</i>		<i>Placebo (N=432)</i>	
	<i>Alle gradaties</i>	<i>Graad 3-4</i>	<i>Alle gradaties</i>	<i>Graad 3-4</i>
Totaal	422 (97,0)	180 (41,0)	380 (88,0)	61 (14,0)
- Koorts	273 (63,0)	23 (5,0)	47 (11,0)	2 (<1,0)
- Vermoeidheid	204 (47,0)	19 (4,0)	122 (28,0)	1 (<1,0)
- Misselijkheid	172 (40,0)	4 (1,0)	99 (20,0)	0 (-)
- Hoofdpijn	170 (39,0)	6 (1,0)	102 (24,0)	0 (-)
- Rillingen	161 (37,0)	6 (1,0)	19 (4,0)	0 (-)
- Diarree	144 (33,0)	4 (1,0)	65 (15,0)	1 (<1,0)
- Braken	122 (28,0)	4 (1,0)	43 (10,0)	0 (-)
- Gewrichtspijn	120 (28,0)	4 (1,0)	61 (14,0)	0 (-)
- Uitslag	106 (24,0)	0 (-)	47 (11,0)	1 (<1,0)
- Hoesten	73 (17,0)	0 (-)	3 (8,0)	0 (-)
- Spierpijn	80 (16,0)	1 (<1,0)	40 (9,0)	0 (-)
- Toename ALT level	67 (15,0)	16 (4,0)	6 (1,0)	1 (<1,0)
- Toename AST level	63 (14,0)	16 (4,0)	7 (2,0)	1 (<1,0)
- Griepverschijnselen	67 (15,0)	2 (<1,0)	29 (7,0)	0 (-)
- Pijnklachten ledematen	60 (14,0)	2 (<1,0)	38 (9,0)	0 (-)
- Asthenia	58 (13,0)	2 (<1,0)	42 (10,0)	1 (<1,0)
- Perifere oedeem	58 (13,0)	1 (<1,0)	19 (4,0)	0 (-)
- Droge huid	55 (13,0)	0 (-)	19 (4,0)	0 (-)
- Acuta-vormig dermatitis	54 (12,0)	2 (<1,0)	10 (2,0)	0 (-)
- Constipatie	51 (12,0)	2 (<1,0)	10 (2,0)	0 (-)
- Hypertensie	49 (11,0)	25 (6,0)	35 (8,0)	8 (2,0)
- Verminderde eetlust	48 (11,0)	2 (<1,0)	25 (6,0)	0 (-)
- Erythema	48 (11,0)	0 (-)	14 (3,0)	0 (-)
Events die leiden tot onderbreking behandeling	289 (66,0)	NA	65 (15,0)	NA
Events die leiden tot reductie dosering	167 (38,0)	NA	11 (3,0)	NA
Events die leiden tot stoppen van behandeling	114 (26,0)	NA	12 (3,0)	NA

Note: Bijwerkingen die werden gemeld bij meer dan 10% van de patiënten die combinatietherapie kregen dabrafenib plus trametinib. NA geeft aan niet van toepassing. Er was geen behandelings-gerelateerd overlijden.

Tabel 8. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat: ipilimumab versus placebo (GRADE-pro).

Ipilimumab versus placebo in de behandeling van patiënten met stadium III melanoom Literatuur: Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Weber, 2017											
Certainty assessment							Samenvatting resultaten				
Aantal deelnemers (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Publicatie bias	Overall certainty of evidence	Aantal events (%)		Relatief effect (95% CI)	Absolute effecten	
							With placebo	With ipilimumab		Risico met placebo	Risico verschil met ipilimumab
Ziektevrije overleving na 12 maanden follow-up											
1434 (2 RCTs)	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕⊕ HOOG	595/747 (79.7%)	535/687 (77.9%)	HR 0.67 (0.53 tot 0.85)	797 per 1.000	141 minder per 1.000 (227 minder tot 55 minder)
Ziektevrije overleving na drie jaar follow-up											
951 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	166/476 (34.9%)	221/475 (46.5%)	HR 0.75 (0.64 tot 0.90)	349 per 1.000	74 minder per 1.000 (109 minder tot 29 minder)
Ziektevrije overleving na vijf jaar follow-up											
951 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	144/476 (30.3%)	194/475 (40.8%)	HR 0.76 (0.64 tot 0.89)	303 per 1.000	63 minder per 1.000 (97 minder tot 28 minder)
Totale overleving na vijf jaar follow-up											

Ipilimumab versus placebo in de behandeling van patiënten met stadium III melanoom

Literatuur: Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Weber, 2017

Certainty assessment							Samenvatting resultaten					
951 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	259/476 (54.4%)	311/475 (65.5%)	HR (0.58 0.88)	0.72 tot	544 per 1.000	112 minder per 1.000 (178 minder tot 45 minder)
Afstandmetastase-vrije overleving na 12 maanden												
996 (1 RCT)	ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	339/453 (74.8%)	311/543 (57.3%)	HR (0.55 0.95)	0.73 tot	748 per 1.000	114 minder per 1.000 (217 minder tot 18 minder)
Afstandmetastase-vrije na vijf jaar												
951 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	185/476 (38.9%)	229/475 (48.2%)	HR (0.64 0.92)	0.76 tot	389 per 1.000	77 minder per 1.000 (118 minder tot 25 minder)
Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven na 3 jaar (QLQ-C30)												
951 (1 RCT)	zeer ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕○○ LAAG	476	475	-	-	-	SMD 4.16 SD hoger (1.67 hoger tot 6.64 hoger)

Ipilimumab versus placebo (or Nivolumab) in de behandeling van patiënten met stadium III melanoom

Literatuur: Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Weber, 2018

Certainty assessment							Samenvatting resultaten		
Aantal	Risk	Inconsistentie	Indirect	Onnauwkeurigheid	Publicatie	Overall	Aantal events (%)	Relatief	Absolute effecten

Ipilimumab versus placebo in de behandeling van patiënten met stadium III melanoom

Literatuur: Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Weber, 2017

Certainty assessment						Samenvatting resultaten					
deelnemers (studies) Follow-up	of bias		bewijs		bias	certainty of evidence	With placebo	With ipilimumab	effect (95% CI)	Risico met placebo	Risico verschil met ipilimumab
Ziektevrije overleving na 12 maanden follow-up											
906 (1 RCT)	ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	319/453 (70.4%)	275/453 (60.7%)	HR 0.65 (0.51 tot 0.83)	704 per 1.000	157 minder per 1.000 (241 minder tot 68 minder)
Ziektevrije overleving na drie jaar follow-up											
951 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	166/476 (34.9%)	221/475 (46.5%)	HR 0.75 (0.64 tot 0.90)	349 per 1.000	74 minder per 1.000 (109 minder tot 29 minder)
Ziektevrije overleving na vijf jaar follow-up											
951 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	144/476 (30.3%)	194/475 (40.8%)	HR 0.76 (0.64 tot 0.89)	303 per 1.000	63 minder per 1.000 (97 minder tot 28 minder)
Totale overleving na vijf jaar follow-up											
951 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	259/476 (54.4%)	311/475 (65.5%)	HR 0.72 (0.58 tot 0.88)	544 per 1.000	112 minder per 1.000 (178 minder tot 45 minder)
Afstandsmetastase-vrije overleving na 12 maanden											

Ipilimumab versus placebo in de behandeling van patiënten met stadium III melanoom

Literatuur: Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Weber, 2017

Certainty assessment						Samenvatting resultaten						
996 (1 RCT)	ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	339/453 (74.8%)	311/543 (57.3%)	HR (0.55 0.95)	0.73 tot	748 per 1.000	114 minder per 1.000 (217 minder tot 18 minder)
Afstandsmetastase-vrije overleving na vijf jaar												
951 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	185/476 (38.9%)	229/475 (48.2%)	HR (0.64 0.92)	0.76 tot	389 per 1.000	77 minder per 1.000 (118 minder tot 25 minder)
Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven na 3 jaar (QLQ-C30)												
951 (1 RCT)	zeer ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕○○ LAAG	476	475	-	-	-	SMD 4.16 SD hoger (1.67 hoger tot 6.64 hoger)

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; SMD: Standardised mean difference

Explanations

- 5 a. Ernstige uitval in de ipilimumab groep door complicaties ten gevolgen van toxiciteit kan voor een overschatting van de bevindingen hebben gezorgd
 b. Subjectieve uitkomsten van de vragenlijst

Tabel 9. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat: nivolumab versus ipilimumab (GRADE-pro).

Nivolumab versus ipilimumab in de behandeling van patiënten met stadium III melanoom											
Literatuur: Weber, 2017											
Certainty assessment							Samenvatting resultaten				
Aantal deelnemers (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Publicatie bias	Overall certainty of evidence	Aantal events (%)		Relatief effect (95% CI)	Absolute effecten	
							With ipilimumab	With nivolumab		Risico met ipilimumab	Risico verschil met nivolumab
Ziektevrije overleving na 12 maanden follow-up											
906 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	275/453 (60.7%)	319/453 (70.4%)	HR 0.65 (0.51 tot 0.83)	607 per 1.000	152 minder per 1.000 (228 minder tot 68 minder)
Afstandsmetastase vrije overleving na 12 maanden follow-up											
906 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	311/453 (68.7%)	339/453 (74.8%)	HR 0.73 (0.55 tot 0.95)	687 per 1.000	115 minder per 1.000 (215 minder tot 19 minder)

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

5 Explanations

a. Ernstige uitval in de ipilimumab groep door complicaties ten gevolgen van toxiciteit kan voor een overschatting van de bevindingen hebben gezorgd

Tabel 10. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat: pembrolizumab versus placebo (GRADE-pro).

Pembrolizumab versus placebo in de behandeling van patiënten met stadium III melanoom											
Literatuur: Eggermont, 2018											
Certainty assessment							Samenvatting resultaten				
Aantal deelnemers (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Publicatie bias	Overall certainty of evidence	Aantal events (%)		Relatief effect (95% CI)	Absolute effecten	
							With placebo	With Pembrolizumab		Risico met placebo	Risico verschil met Pembrolizumab
Ziektevrije overleving na 12 maanden											
1019 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	308/505 (61.0%)	388/514 (75.5%)	HR 0.57 (0.43 tot 0.74)	610 per 1.000	195 minder per 1.000 (277 minder tot 108 minder)
Ziekte vrije overleving na 12 maanden (PD-L1)											
853 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	102/425 (24.0%)	176/428 (41.1%)	HR 0.54 (0.43 tot 0.74)	240 per 1.000	102 minder per 1.000 (129 minder tot 56 minder)

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

5 Explanations

a. Ernstige uitval in de pembrolizumab groep door complicaties ten gevolgen van toxiciteit kan voor een overschatting van de bevindingen hebben gezorgd

Tabel 11. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat: dabrafenib + trametinib versus placebo (GRADE-pro).

Dabrafenib + trametinib versus placebo in de behandeling van patiënten met stadium III melanoom											
Literatuur: Long, 2017											
Certainty assessment							Samenvatting resultaten				
Aantal deelnemers (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Publicatie bias	Overall certainty of evidence	Aantal events (%)		Relatief effect (95% CI)	Absolute effecten	
							With placebo	With dabrafenib + trametinib		Risico met placebo	Risico verschil met dabrafenib + trametinib
Recidiefvrije overleving na drie jaar follow-up											
870 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	⊕⊕○○ LAAG	168/432 (38.9%)	254/438 (58.0%)	HR 0.47 (0.39 tot 0.58)	389 per 1.000	182 minder per 1.000 (214 minder tot 140 minder)
Totale overleving na drie jaar follow-up											
870 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	⊕⊕○○ LAAG	333/432 (77.1%)	377/438 (86.1%)	HR 0.57 (0.42 tot 0.79)	771 per 1.000	203 minder per 1.000 (309 minder tot 83 minder)
Afstandsmetastasevrije overleving na drie jaar follow-up											
870 (1 RCT)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	⊕⊕○○ LAAG	281/432 (65.0%)	328/438 (74.9%)	HR 0.51 (0.40 tot 0.60)	650 per 1.000	235 minder per 1.000 (307 minder tot 183 minder)

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

5 Explanations

a. Ernstige uitval in de dabrafenib + trametinib groep door complicaties ten gevolgen van toxiciteit kan voor een overschatting van de bevindingen hebben gezorgd

Conceptmodule Adjuvante therapie voor de richtlijn Melanoom

Conclusies

BRAFV600E/K- wild typ melanoom

Ipilimumab versus placebo

GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 1-jaar ziektevrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2015; Weber, 2017)</i>
--------------	---

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 3-jaar ziektevrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2015)</i>
-----------------------	--

5

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 5-jaar ziekte vrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2016)</i>
-----------------------	---

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 5-jaar totale overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2016)</i>
-----------------------	---

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 5-jaar afstandmetastase-vrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2016)</i>
-----------------------	---

- GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot meer behandel gerelateerde complicaties dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2016; Weber, 2017)</i>
----------------	--

Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven gemeten met de QLQ-C30 niet verschilt tussen patiënten die zijn behandeld met ipilimumab en placebo in de behandeling van patiënten na complete resectie resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom.
-------------------	--

	<i>Bronnen (Coens, 2017)</i>
--	------------------------------

Nivolumab versus ipilimumab

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met <i>nivolumab</i> na een complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIB, IIIC of IV melanoom (met of zonder BRAF mutatie) leidt tot een hogere 1-jaar ziektevrije overleving dan <i>ipilimumab</i> . <i>Bronnen (Weber, 2017)</i>
-----------------------	--

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met <i>nivolumab</i> na een complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIB, IIIC of IV melanoom (met of zonder BRAF mutatie) leidt tot een hogere 1-jaar afstandsmetastase-vrije overleving dan <i>ipilimumab</i> . <i>Bronnen (Weber, 2017)</i>
-----------------------	--

- GRADE	Adjuvante therapie met <i>ipilimumab</i> na een complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIB, IIIC of IV melanoom (met of zonder BRAF mutatie) leidt tot meer behandel gerelateerde complicaties dan <i>nivolumab</i> . <i>Bronnen (Weber, 2017)</i>
----------------	--

5

- GRADE	Wegens gebrek aan evidentie is het nog niet duidelijk of adjuvante therapie met <i>nivolumab</i> na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIB, IIIC of IV melanoom (met of zonder BRAF mutatie) leidt tot een verschil in totale overleving in vergelijking met adjuvante therapie met <i>ipilimumab</i> . <i>Bronnen (Weber, 2017)</i>
----------------	---

Pembrolizumab versus placebo

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met pembrolizumab na een complete resectie (SN of lymfeklierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 1-jaar ziektevrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2018)</i>
-----------------------	--

- GRADE	Wegens gebrek aan evidentie is het nog niet duidelijk of adjuvante therapie met pembrolizumab na complete resectie (SN of lymfeklierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een verschil in totale overleving in vergelijking met placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2018)</i>
----------------	--

- GRADE	Wegens gebrek aan evidentie is het nog niet duidelijk of adjuvante therapie met pembrolizumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een verschil in afstandsmetastase-vrije overleving in
----------------	--

	vergelijking met placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2018)</i>
--	---

BRAFV600E/K-gemuteerd melanoom

Dabrafenib + trametinib versus placebo

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met dabrafenib + trametinib na een complete resectie van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7 ^{de} editie) BRAFV600E/K-gemuteerd melanoom leidt tot een hogere 3-jaar ziektevrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Long, 2017)</i>
-----------------------	---

- GRADE	Wegens gebrek aan evidentie is het nog niet duidelijk of adjuvante therapie met dabrafenib + trametinib na complete resectie van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7 ^{de} editie) BRAFV600E/K-gemuteerd melanoom leidt tot een verschil in totale overleving in vergelijking met placebo. <i>Bronnen (Long, 2017)</i>
----------------	---

5

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met een combinatie van dabrafenib + trametinib na een complete resectie van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7 ^{de} editie) BRAFV600E/K-gemuteerd melanoom leidt tot een hogere 3-jaar afstandsmetastase-vrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Long, 2017)</i>
-----------------------	--

Overwegingen

1. Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- 10 De besproken kwalitatief hoge adjuvante studies met dabrafenib/trametinib bij BRAF gemuteerd radicaal geresceerd stadium III melanoom, nivolumab bij radicaal geresceerd stadium IIIB/IIIC (AJCC 7de editie) en IV melanoom en pembrolizumab bij radicaal geresceerd stadium III melanoom laten een duidelijke verbetering zien van de ziekte-vrije overleving. De verbetering is zodanig groot dat het in de verwachting ligt dat er uiteindelijk
- 15 een overlevingsvoordeel wordt aangetoond. Recent is een update van de COMBI-AD-trial verschenen welke de positieve effecten van dabrafenib/trametinib bij BRAF gemuteerd radicaal geresceerd stadium III melanoom bevestigt op 4 jaar follow-up (Hauschild, 2018).

- 20 Daar er geen vergelijkend wetenschappelijk onderzoek is van adjuvante doelgerichte versus immunotherapie bij BRAF gemuteerde melanoom patiënten, is er geen, op wetenschappelijke bewijs berustende redenen, voorkeur aan de een of de andere adjuvante therapie te geven.

2. Waarden en voorkeuren van de patiënten

- 25 Als patiënten een adjuvante behandeling krijgen aangeboden, dan is sprake van geen aantoonbare of meetbare ziekte. De kans op een recidief dan wel afstandsmetastasen, wordt verlaagd door de adjuvante behandelingen. Echter een deel van de patiënten zal á priori nooit metastasen ontwikkelen en daardoor overbehandeld worden. Alsmede dat een

5 deel ondanks de adjuvante behandeling toch een recidief zal ontwikkelen (primaire of secundaire resistentie) en daarmee ook geen of onvoldoende baat hebben bij de adjuvante behandeling. De behandelingen gaan gepaard met bijwerkingen, die ernstig en langdurig kunnen zijn, soms niet meer volledig herstellen (bijvoorbeeld endocriene bijwerkingen) en die zeer zelden resulteren in overlijden. De patiënten zullen een afweging moeten maken of de impact van een adjuvante behandeling voldoende meerwaarde voor hen heeft, afgewogen tegen de bijwerkingen en ook de kans op overbehandeling.

3. Kosten

10 De adjuvante melanoom behandelingen zijn zeer kostbare behandelingen. Aangezien over de behandelingen prijsafspraken zijn gemaakt is het niet mogelijk om een prijsindicatie te geven.

4. Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

15 Invoering van de adjuvante melanoom behandeling heeft gevolgen voor vele disciplines en zorgorganisatie. Er zullen meer schildwachtklieprocedures moeten worden uitgevoerd. Er zullen meer pathologische onderzoeken, moleculaire analyses, radiologische onderzoeken, laboratorium onderzoeken en dagbehandelingen plaatsvinden.

20 5. Haalbaarheid en implementatie

Aangezien kennis over de prognose van melanoom patiënten, beloop van het gemetastaseerd melanoom en de behandelingen met de immuungerelateerde bijwerkingen van melanoompatiënten belangrijk zijn bij de voorlichting en begeleiding van patiënten is het van groot belang dat de adjuvante behandelingen uitsluitend gegeven worden door
25 melanoomexperts in de erkende melanoom centra, die volgens de SONCOS criteria voldoen aan het predicaat melanoom centrum. De WIN-O centra streven er naar om alle behandelde patiënten te registreren in de Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR) om zo de toxiciteit en effectiviteit te kunnen evalueren. Voor de implementatie van de adjuvante melanoombehandelingen is het van belang om alle stadium 3 melanoompatiënten te
30 bespreken in een multidisciplinair overleg.

Gezien de hoge kosten en de potentiële (ernstige) bijwerkingen, is het aan te bevelen om patiënten gedurende de adjuvante behandeling patiënten periodiek (elke 3 tot 4 maanden) te controleren met nieuwe beeldvorming (CT-scan) om onnodig doorbehandelen (alsmede
35 bijwerkingen en kosten) te voorkomen.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Het is belangrijk dat in het gesprek met patiënt de volgende punten besproken worden:

- Prognose;
- 40 • absolute winst ziektevrije overleving;
- verminderen van stress bij de patiënt omdat er medisch gehandeld wordt;
- snellere overstap naar andere behandelopties bij onvoldoende resultaat;
- de nog niet aangetoonde totale overlevingswinst;
- belasting voor de patiënt;
- 45 • mogelijke bijwerkingen van de behandeling;
- contra-indicaties voor adjuvante behandeling;
- naar aanleiding hiervan kan een patiënt een goed overwogen beslissing nemen.

50

Aanbevelingen

Bespreek met patiënten, die ziektevrij zijn na een resectie van hoog risico stadium III/IV melanoom, de mogelijkheid van een adjuvante therapie behandeling voor een ziektevrije overlevingswinst, hoewel het nog niet is aangetoond dat dit leidt tot een overall survival voordeel.

Scan patiënten die adjuvante therapie ondergaan voor de start van de therapie met een CT-scan of PET/CT scan om te verifiëren dat zij daadwerkelijk ziektevrij zijn.

Controleer gedurende de adjuvante behandeling patiënten periodiek (elke 3 tot 4 maanden) met nieuwe beeldvorming (CT-scan) om onnodig doorbehandelen te voorkomen.

5 Literatuur

- Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bottomley A, Kotapati S, de Pril V, Testori A, Eggermont AM. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):393-403. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30015-3. Epub 2017 Feb 3. PubMed PMID: 28162999; PubMed Central PMCID: PMC5636622.
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Konto C, Hoos A, de Pril V, Gurunath RK, de Schaetzen G, Suci S, Testori A. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):522-30. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1. Epub 2015 Mar 31. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):e262. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):e223. PubMed PMID: 25840693.
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suci S, Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1845-1855. Epub 2016 Oct 7. PubMed PMID: 27717298; PubMed Central PMCID: PMC5648545.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10. PubMed PMID: 28891408.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10. PubMed PMID: 28891423.

- 5 Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15. PubMed PMID: 29658430.

Bijlagen bij module – Adjuvante therapie

Geldigheid en Onderhoud

Module ⁶	Regiehouder(s) ⁷	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ⁸	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁹	Wie houdt er toezicht op actualiteit ¹⁰	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ¹¹
Adjuvante therapie	NVvH	2019	2024	Jaarlijks	NVvH	Nieuwe studies, interventies of andere overwegingen

5 Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Bespreek met patiënten, die ziektevrij zijn na een resectie van hoog risico stadium III/IV melanoom, de mogelijkheid van een adjuvante therapie behandeling voor een ziektevrije overlevingswinst, hoewel het nog niet is	1 tot 3 jaar	Stijging van kosten gezien kosten van de therapie	Verspreiding van de richtlijn, ervaring met adjuvante behandeling, scan de patiënt voorafgaand aan de therapie	Geen kennis van de richtlijn, onvoldoende financiële middelen om therapie aan te bieden	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	verenigingen die de richtlijn autoriseren; chirurgen, , opleiders in ziekenhuizen	Geen

⁶ Naam van de module

⁷ Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

⁸ Maximaal na vijf jaar

⁹ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

¹⁰ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

¹¹ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen
Conceptmodule Adjuvante therapie voor de richtlijn Melanoom

aangetoond dat dit leidt tot een overall survival voordeel.							
Scan patiënten die adjuvante therapie ondergaan voor de start van de therapie met een CT-scan of PET/CT scan om te verifiëren dat zij daadwerkelijk ziektevrij zijn.	1 tot 3 jaar	Zal stijgen meer onderzoeken	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn, onvoldoende financiële middelen om therapie aan te bieden	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	verenigingen die de richtlijn autoriseren; chirurgen, , opleiders in ziekenhuizen	Geen
Controleer gedurende de adjuvante behandeling patiënten periodiek (elke 3 tot 4 maanden) met nieuwe beeldvorming (CT-scan) om onnodig doorbehandelen (alsmede bijwerkingen en kosten) te voorkomen.	1 tot 3 jaar	Zal stijgen toename van aantal consulten	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn, onvoldoende financiële middelen om therapie aan te bieden	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	verenigingen die de richtlijn autoriseren; chirurgen, , opleiders in ziekenhuizen	Geen

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

5

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

10

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak

Conceptmodule Adjuvante therapie voor de richtlijn Melanoom

opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

5

Evidencetabellen

Zie GRADE-pro tabellen voor uitkomsten per individuele studie.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

5 Research question: Adjuvante therapie

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Coens, 2017	Patients were randomly assigned (1:1) to receive either Ipilimumab or placebo centrally at the EORTC headquarters where an interactive voice response system (Worldwide Clinical Trials, Beverly Hills, CA, USA).	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely	Unlikely
Eggermont, 2015	Patients were randomly assigned (1:1) to receive either ipilimumab or placebo (appendix). Registration was done centrally at the EORTC headquarters. We used a central interactive voice response system (Worldwide Clinical Trials, Beverly Hills, CA, USA).	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely	Unlikely
Eggermont, 2016	Patients were randomly assigned (1:1) to receive either ipilimumab or placebo (appendix). Registration was	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely	Unlikely

	done centrally at the EORTC headquarters. We used a central interactive voice response system (Worldwide Clinical Trials, Beverly Hills, CA, USA).							
Eggermont, 2018	Patients were randomly assigned (1:1) to receive either ipilimumab or placebo (appendix). Registration was done centrally at the EORTC headquarters. We used a central interactive voice response system (Worldwide Clinical Trials, Beverly Hills, CA, USA).	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely	Unlikely
Long, 2017	In this randomized, placebo-controlled, double blind, phase 3 trial, patients were assigned to receive oral dabrafenib at a dose of 150 mg twice daily plus trametinib at a dose of 2 mg once daily (combination therapy) or two matched placebo tablets.	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Weber, 2017	Registration was performed centrally by Bristol-Myers Squibb, the trial sponsor.	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

1. **Randomisation:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. **Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. **Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient

assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.

4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

5

10

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2012 – juli 2018	<p>1 exp MELANOMA/ or (melanoma* or nevocarcinoma* or naevocarcinoma or pigmentary cancer).ti,ab. (120083)</p> <p>2 (stage adj4 ("3" or "4" or iii or iv or advanced)).ti,ab. (105602)</p> <p>3 exp General Surgery/ or (excision or surger* or resect*).ti,ab. (1316462)</p> <p>4 exp Chemotherapy, Adjuvant/ or adjuvant.ti,ab. or pembrolizumab.ti,ab. or ipilimumab.ti,ab. or nivolumab.ti,ab. or dabrafenib.ti,ab. or trametinib.ti,ab. (144567)</p> <p>5 1 and 2 and 3 and 4 (308)</p> <p>6 limit 5 to (english language and yr="2012 -Current") (134)</p> <p>= 134</p>	240
Embase (Elsevier)	<p>('melanoma'/exp OR melanoma*:ti,ab OR nevocarcinoma*:ti,ab OR naevocarcinoma:ti,ab OR 'pigmentary cancer':ti,ab)</p> <p>AND (stage NEAR/4 (3 OR 4 OR iii OR iv OR advanced)):ti,ab</p> <p>AND ('cancer surgery'/exp OR excision:ti,ab OR surger*:ti,ab OR resect*:ti,ab)</p> <p>AND ('adjuvant therapy'/exp OR 'pembrolizumab'/exp OR 'ipilimumab'/exp OR 'nivolumab'/exp OR 'dabrafenib'/exp OR 'trametinib'/exp OR adjuvant:ti,ab OR pembrolizumab:ti,ab OR ipilimumab:ti,ab OR nivolumab:ti,ab OR dabrafenib:ti,ab OR trametinib:ti,ab)</p> <p>AND [english]/lim AND [2012-2018]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 221</p>	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Succio, 2018	Komt niet overeen met PICO-criteria
Maio, 2018	Komt niet overeen met PICO-criteria
Kudchadkar, 2018	Komt niet overeen met PICO-criteria
Dimitriou, 2018	Komt niet overeen met PICO-criteria
Amaria, 2018	Komt niet overeen met PICO-criteria
van Zeijl, 2017	Komt niet overeen met PICO-criteria
Coens, 2017	Komt niet overeen met PICO-criteria
Arenberger, 2017	Komt niet overeen met PICO-criteria
Agha, 2017	Komt niet overeen met PICO-criteria

5