

Onderwerp:	Dendritische celtherapie bij prostaatcarcinoom is geen te verzekeren prestatie
Samenvatting:	<p>Het CVZ heeft in het rapport: "achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk dendritische celtherapie bij prostaatcarcinoom" (bijgevoegd als bijlage) het volgende standpunt ingenomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • de dendritische celvaccinatie als palliatieve behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd hormoon-resistent prostaatcarcinoom is niet conform de stand van de wetenschap en praktijk. • de dendritische celvaccinaties als (adjuvante) behandeling of preventieve behandeling bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom of bij patiënten met een lokaal recidief is niet conform de stand van de wetenschap en praktijk. <p>Conclusie: De dendritische celbehandeling bij prostaatcarcinoom is nog voor geen enkele indicatie conform de stand van de wetenschap en praktijk en derhalve geen te verzekeren prestatie.</p>
Soort uitspraak:	AaZ = adviesaanvraag Zvw
Datum:	16 november 2009

Onderstaand de volledige uitspraak.

Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de verstrekking van een behandeling door middel van dendritische celvaccinatie.

Vooraf merkt het College het volgende op. Voor zover verzoekster zich beroept op de door haar afgesloten aanvullende verzekering, is de adviesprocedure als bedoeld in artikel 114 van de Zorgverzekeringswet niet van toepassing.

Toepasselijke zorgverzekering

In dit geschil zijn de volgende bepalingen uit de zorgverzekeringspolis van belang: art.2, lid 6

De aanspraak op vergoeding van kosten krachtens de zorgverzekering wordt naar inhoud en omvang mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk, dan wel ... (hier verder niet van toepassing).

Medische beoordeling

Voor een medische beoordeling van het geschil heeft de medisch adviseur van het College kennisgenomen van de stukken. Op basis van de dossierstukken deelt de medisch adviseur het volgende mee:

Het geschil

Verzekerde vraagt om vergoeding van een behandeling die hij heeft ondergaan in Duitsland. Het gaat om een dendritische celbehandeling bij een prostaatcarcinoom. Hoewel er ook hyperthermie is uitgevoerd, betreft het geschil alleen de vergoeding van de dendritische celbehandeling.

Volgens de zorgverzekeraar valt dendritische celbehandeling/celvaccinatie niet onder de dekking van het basispakket, omdat het op experimentele basis berust. Dit zou blijken uit eerdere uitspraken van het CVZ (2006/2007).

Volgens verzoeker is de dendritische behandeling wel onderbouwd; in het dossier zijn dan ook studies bijgevoegd die dit gegeven zouden bevestigen.

Toets verzekerde prestatie:

In een brief van 10 juni 2009 geeft verzekerde aan dat er bij hem sprake is van een agressieve vorm van prostaatkanker. Hij zou een verhoogde kans hebben op een recidief (terugkeer van de ziekte) onder andere door een eerder recidief na zeven maanden complete remissie (wegblijven van symptomen).

In de brief van de behandelend uroloog-oncoloog van 24 november 2008 uit het UMC wordt aangegeven, dat verzekerde vanwege een recidief prostaatcarcinoom in de prostaatloge een bestralingsbehandeling heeft ondergaan.

Hij wordt voor adjuvante behandeling naar een Duits centrum gestuurd voor de dendritische celvaccinatie, omdat de behandeling niet in Nederland wordt toegepast bij prostaatkanker.

Daarnaast is een brief van een internist-oncoloog aanwezig van het UMC St Radboud van 19 december 2008. In deze brief wordt gesproken over een hoopvolle, maar nog experimentele behandeling die wordt aangeraden aan verzekerde die een agressieve vorm van prostaatkanker heeft, waarvoor hij recent radiotherapie heeft ondergaan.

De vraag die beantwoord moet worden is of de dendritische celbehandeling/vaccinatie een behandeling is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Het CVZ heeft in het rapport: "achtergrond rapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk dendritische celtherapie bij prostaatcarcinoom" (bijgevoegd als bijlage, volgnummer 29094772) het volgende standpunt ingenomen:

- dat de dendritische celvaccinatie als palliatieve behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd hormoon-resistent prostaatcarcinoom niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is.
- dat de dendritische celvaccinaties als (adjuvante) behandeling of preventieve behandeling bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom of bij patiënten met een lokaal recidief niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is.

Conclusie:

De dendritische celbehandeling is nog voor geen enkele indicatie conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Hierbij zij voor de volledigheid nog vermeld dat een expert van de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) er nog op heeft gewezen dat het van belang is te vermelden dat bij de in Duitsland gegeven behandelingen geen sprake is van specifieke stimulatie van de dendritische cellen (bijlage 3 bij het rapport). Uit de stukken kan niet worden opgemaakt of verzekerde in dit geval een dendritische celvaccinatie heeft ondergaan met specifieke stimulatie zoals bij Sipuleucel.

Juridische beoordeling

De vraag die beantwoord moet worden is of verzoeker in dit geval aanspraak heeft op dendritische celvaccinatie in verband met prostaatcarcinoom.

Zoals hierboven al is aangegeven, wordt volgens de polisvoorwaarden van de toepasselijke zorgverzekering de aanspraak op vergoeding van kosten naar inhoud en omvang mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk. Blijkens de conclusie van de medisch adviseur op basis van het rapport "achtergrond rapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk dendritische celtherapie bij prostaatcarcinoom" (zie bijlage) voldoet de dendritische celbehandeling nog voor geen enkele indicatie aan het criterium "stand van de wetenschap en praktijk". Dit betekent dat deze behandeling niet behoort tot de verzekerde prestatie "Medisch specialistische zorg" in de zorgverzekering.

Advies van het College

Op grond van het vorenstaande heeft verzoeker geen aanspraak op vergoeding van kosten van dendritische celvaccinatie.

Het College raadt u aan om het verzoek van verzoeker af te wijzen met inachtneming van bovenstaande opmerkingen.

Achtergrondrapport age beoordeling stand van de wetenschap en praktijk Dendritische celtherapie bij prostaatcarcinoom

Samenvatting

In dit rapport is literatuur onderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit van dendritische celvaccinatie bij patiënten met een prostaatcarcinoom.

Er is bij patiënten met een hormoon resistent prostaatcarcinoom één RCT uitgevoerd en gepubliceerd. De per toeval gevonden resultaten uit deze RCT waar bovendien ook methodologische kanttekeningen bij te plaatsen zijn, moeten met grote voorzichtigheid worden beoordeeld. Daarom is er internationaal een Trial; de IMPACT trial gestart.

Voor de patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom of een lokaal recidief zijn slechts enkele case series uitgevoerd met niet consistente inclusie van patiënten en niet eenduidige gekozen heldere uitkomstmaten.

Tenslotte zien ook de beroepsgroepen de dendritische celbehandeling als veelbelovend maar nog van onvoldoende kwaliteit om als een standaardbehandeling te accepteren.

Het CVZ is dan ook van mening dat de dendritische celvaccinatie bij geen enkele indicatie conform het criterium stand van de wetenschap en praktijk is.

Inleiding

Aanleiding

Een Nederlandse patiënt heeft in Duitsland in verband met een prostaatcarcinoom een dendritische celvaccinatie behandeling ondergaan.

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft in dit kader aan het CVZ gevraagd of dendritische celtherapie bij het prostaatcarcinoom een verzekerde prestatie is.

Achtergrond

Prostaatcarcinoom	Het prostaatcarcinoom geeft door de perifere ligging in een vroeg stadium meestal geen klachten, maar wordt meestal vermoed door een verhoogd prostaat specifiek antigeen (PSA) of een afwijkende bevinding bij het
Lower urinary tract symptoms(LUTS)	rectaal toucher. Een klein gedeelte van de patiënten

Prostaathyperplasia	heeft mictieklachten door obstructie (LUTS), maar eigenlijk dragen de klachten niet wezenlijk bij aan het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom. Bovendien kunnen de mictieklachten ook aanwezig zijn bij mannen met een benige prostaathyperplasia.
Risicofactor	Het blijkt zelfs dat de mictieklachten vaker worden veroorzaakt door de prostaathyperplasia dan door het carcinoom. Een risicofactor is een positieve familie-anamnese. Prostaatbiopsie is de gouden standaard bij
Gouden standaard	het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom.
Staging & Gradering	Met de TNM classificatie wordt het prostaatcarcinoom gestageerd. Een toevoeging aan de staging is de Gleasonscore en de serum PSA van vóór de behandeling. Dit omdat in multivariate modellen is gebleken dat na behandeling van het klinisch gelokaliseerd prostaatcarcinoom de serum PSA vóór de behandeling, de Gleasonscore en de TNM classificatie de meest bepalende uitkomst-determinanten waren. De Gleasonscore wordt gebruikt bij de gradering van het prostaatcarcinoom en bij de beoordeling van de prostaatnaaldbiopsie. De tumoren worden gegradeerd van graad 1 tot 5, waarbij graad 1 het meest gedifferentieerd is en graad 5 het slechtste gedifferentieerd. De twee meest voorkomende graden worden bij elkaar opgeteld om tot de uiteindelijke Gleasonscore te komen.
Prevalentie	Het prostaatcarcinoom is een veelvoorkomende vorm van kanker bij mannen. De incidentie in Nederland is ongeveer 95 op de 100.000 mannen per jaar. Dit betekent jaarlijks dat er meer dan 7900 nieuwe patiënten worden gediagnosticeerd.
Standaard-behandeling	Er is niet één standaardbehandeling voor alle patiënten met het prostaatcarcinoom. Dit omdat belangrijke aspecten bij de behandeling van een patiënt met prostaatcarcinoom zijn: het tumorstadium, de gradering, de leeftijd en levensverwachting, de wensen van de patiënt, de kwaliteit van leven en de aanwezige comorbiditeit. Er zijn meerdere behandelopties mogelijk zoals; radicale prostatectomie, radiotherapie, actief volgen, hormonale therapie, of combinatiebehandelingen, afhankelijk van de eerder hierboven aangegeven aspecten. Bij de afweging van wat de beste behandeling is, is een gestructureerd multidisciplinair overleg gewenst en wordt in overleg met de patiënt vastgesteld wat de beste optie is. ^{1,3}
Falen behandeling/ optreden recidieven	Hoewel veelal de meeste prostaatcarcinomen lokaal beperkt zijn, blijkt bij 1/3 van de nieuwe gediagnosticeerde prostaatcarcinomen dat er al sprake is van een lokaal uitgebreid- of gemetastaseerd carcinoom. Bij ± 20-30% van de behandelde patiënten blijken de in opzet op curatie gerichte behandelingen zoals chirurgie en/of radiotherapie, toch te falen en komen recidieven

	<p>of gemetastaseerde carcinomen voor.</p> <p>De vijfjaarsoverleving bij patiënten met een gemetastaseerd carcinoom is 23%.</p> <p>Patiënten kunnen niet meer genezen en de behandeling is palliatief. Systeem therapie bij een gemetastaseerd carcinoom bestaat aanvankelijk uit verschillende vormen van hormoonbehandelingen. Dit vanwege de hormoongevoeligheid van de prostaatkankercellen.</p>
Hormoon-behandeling	<p>Geschat wordt dat 85% van de patiënten aanvankelijk zullen reageren op hormoontherapie. Echter op een bepaald moment zal hormoon ongevoeligheid ontstaan en progressie optreden. Men spreekt dan van hormoonresistent of hormoon refractair prostaatcarcinoom (HRPC). Voor deze patiënten wordt in de internationale literatuur als gangbare en gebruikelijke behandeling aangegeven: intraveneuze chemotherapie met bijvoorbeeld docetaxel gecombineerd met corticosteroiden. HRPC is niet te genezen en de mediane overleving wordt in de literatuur aangegeven als gemiddeld $\pm 18-20$ maanden wanneer behandeld met de meest gangbare optie (chemotherapie) en 10 mnd indien niet behandeld. Ook komt niet een ieder in aanmerking voor een docetaxol behandeling.</p>
CBO richtlijn	<p>De Nederlandse richtlijn: 'Prostaat carcinoom: diagnostiek en behandeling' vermeldt over docetaxel dat het middel kan worden aangeboden en dat de plaats van chemotherapie op basis van docetaxel nog moet worden besproken.</p>
Nieuwe interventie/ Immuuntherapie	<p>De behandeling met docetaxel gaat gepaard met significante bijwerkingen.</p> <p>Vanwege de hierboven aangegeven zeer beperkte behandelingsmogelijkheden bij vooral de uitbehandelde hormoon resistente prostaatcarcinoom patiënten, wordt er gezocht naar nieuwe behandelingsmogelijkheden/interventies.</p>
Dendritische celtherapie/ celvaccinatie	<p>Een nieuwe optie is de immuuntherapie. Dendritische celtherapie is een vorm van actieve cellulaire immuuntherapie.</p> <p>Actieve cellulaire immuuntherapie is het gebruik maken van therapeutische vaccins die (nieuwe) immuunresponsen op gang brengen. Men spreekt dan ook van een dendritische celvaccinatie.</p>
Prostaat specifieke antigenen	<p>Dendritische cellen worden beschouwd als de meest unieke, potente antigeen presenterende cellen van het immuunapparaat. Dendritische cellen bepalen in feite in grote mate of het lichaam tegen antigenen zal reageren. Kankercellen blijken in hoge mate antigenen te bezitten waar tegen het immuunapparaat zich kan richten.</p> <p>Er zijn een aantal prostaatspecifieke tumor geassocieerde antigenen geïdentificeerd waarvan bij de dendritische celvaccinatie gebruik wordt gemaakt zoals; prostaat specifiek membraan antigeen (PSMA), prostaat specifiek antigeen (PSA), prostaat zure fosfatase (PAP).</p>
Cytokinen	<p>Cytokinen blijken de functie van de dendritische cellen te stimuleren als ook een stimulerend effect op de T-</p>

Dendritische celtherapie bij prostaatcarcinoom	<p>cellen zelf te hebben en daardoor op de potentie en het karakter van de immuunrespons. Tot nu toe blijkt uit studies dat granulocyten- macrofagen koloniserende stimulerende factor (GM- CSF) de meeste invloed heeft op de dendritische cellen.</p> <p>Bij de prostaatcarcinoom behandeling wordt aan een prostaat- specifiek antigeen bijvoorbeeld (PAP), GM-CSF "gelinked". Dit antigeen-cytokine fusieproduct wordt PA2024 genoemd.</p>
APC8015 Of Sipuleucel-T	<p>Dit product wordt verder bereid en aan de dendritische cellen toegevoegd en heeft als resultaat activatie van de dendritische cellen. Men spreekt nu van APC8015 of Sipuleucel-T. Vervolgens wordt Sipuleucel-T ingespoten bij de patiënt.</p> <p>Sipuleucel-T (Provenge R) wordt gezien als een van de meest geavanceerde vaccins bij de prostaatcarcinoom behandeling.</p>

Vraagstelling literatuuronderzoek

Vraagstelling	<p>Is de effectiviteit van de dendritische celtherapie bij patiënten met een prostaatcarcinoom vergeleken met placebo of geen interventie of met een (combinatie systemische) algemeen geaccepteerde behandeling, zodanig dat deze behandeling conform het criterium stand van de wetenschap en praktijk is?</p> <p>In het kader van de effectiviteit van de dendritische celvaccinatie is ook van belang dat indien de behandeling conform het criterium stand van de wetenschap en praktijk is, bij welke patiënten met een prostaatcarcinoom een dendritische celvaccinatie vervolgens geïndiceerd is?</p>
Relevante uitkomstmaten	<p>Het betreft effectiviteit op de volgende primaire uitkomstmaten: mortaliteit en overlevingsduur, morbiditeit en kwaliteit van leven. Als secundaire uitkomsten: falen van de therapie/recurrence rate: totale tijd tot progressie, tumor response metingen en complicaties/ bijwerkingen.</p>

Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

Zoektermen	<p>Het CVZ heeft in september 2009 een brede literatuur search verricht met de zoektermen dendritic[All Fields] OR "APC 8015"[All Fields] OR "sipuleucel-T"[All Fields] OR "provenge"[All Fields]AND Prostate.</p>
Databases & websites	<p>De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library .</p> <p>De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten over de dendritische celtherapie: AETNA, CIGNA, NICE, CADTH.</p>

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor dendritische celtherapie/celvaccinatie: CBO, NICE, NGC. Ook is gezocht in clinical trials via clinicaltrials.gov, er werd nog een lopende RCT namelijk de IMPACT-studie gevonden.

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts.

De volgende inclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Patiënten met de diagnose prostaatcarcinoom
- Effect van de dendritische celvaccinatie/dendritische celbehandeling, vergeleken met placebo/geen behandeling of met (combinatie) systemische behandeling
- Expliciete vermelding van het effect van de dendritische celvaccinatie op de primaire uitkomstmaten zoals aangegeven in 1c
- bij voorkeur RCT of Quasi RCT, of gecontroleerde klinische vergelijkende studies. Indien nodig worden ook de observationele studies meegenomen, bijvoorbeeld voor de bijwerkingen.
-

Exclusiecriteria:

- Fase 1 en 2 studies waarbij het primaire doel is onderzoek naar een (mogelijke hoogte van) immuunrespons, door de dendritische celvaccinatie
- Studies(pilot) met primair doel onderzoek naar verschillende manieren van toediening van de dendritische cellen en/ of de stimulering van dendritische cellen zoals met groei stimulerende factoren of cytokinen
- mogelijk verschil in effectiviteit van verschillende cytokinen
- Fase 1 en 2 studies primair gericht op een mogelijke (en hoogte) immuunrespons van verschillende (dier)prostaatspecifieke antigenen of zogenaamde cocktails hiervan

Resultaten

Resultaten literatuursearch

De search levert 48 artikelen op waarvan 19 beschrijvende reviews. De beschrijvende reviews zijn alleen voor de achtergrondinformatie gebruikt. Van de 29 artikelen waarbij 3 systematische reviews, zijn uiteindelijk op basis van de inclusie en exclusiecriteria 15 geselecteerd. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Na bestudering van de gehele artikelen bleken de systematische reviews, beschrijvende systematische reviews te zijn van al geïnccludeerde klinische studies. Vervolgens bleken meerdere artikelen te gaan over dezelfde RCT (Small et al, 2006) en waren er meerdere, dubbele verslagen van eerder uitgevoerde onderzoeken. Omdat achteraf maar twee gecontroleerde vergelijkende studies zijn uitgevoerd, en de primaire uitkomstmaten bijna niet gemeten zijn, zijn ook de relevante case series met alleen de secundaire uitkomstmaten meegenomen. Uiteindelijk blijven 7 artikelen over. Hierbij blijken 3 studies over twee verschillende indicatie groepen patiënten (tweemaal Murphy 1999) te gaan en een studie blijkt het follow-up verslag (Tjoa, 1999) van deze twee studies te zijn. Aangezien van de studies apart verslag wordt gedaan, worden de studies wel apart vermeld. Er is één artikel over Sipuleucel-T in een nieuw tijdschrift verschenen wat nog niet in Pubmed voorkomt, maar dit artikel gaat ook over de RCT van Small et al, 2006. De uiteindelijke geselecteerde studies zijn weergegeven in Tabel 1

Er zijn standpunten gevonden namelijk van respectievelijk, AETNA, CADTH en CIGNA. Op de overige websites werd geen informatie over deze interventie gevonden. De gevonden standpunten zijn te vinden in bijlage 1.

Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

Er zijn twee RCT's D9901 en D9902A (gestart) die aanvankelijk als uitkomstmaat kozen voor de tijd tot tumorprogressie (TTP).

Deze uitkomstmaat werd naar aanleiding van uitkomsten in fase 2 studies als het beste geacht. Achteraf concludeerde men uit de data van de eerste RCT, dat de uitkomstmaat niet een juiste was omdat er al vroeg tumorprogressie optrad. Daardoor en door de tegenvallende resultaten werd de tweede RCT gestopt. Later zijn, omdat men toch de beschikking had over grotere data, de resultaten bijeengevoegd en is er een integratie van data gebeurd.

De eerste RCT van Small, et al, uitgevoerd bij patiënten met een asymptomatisch hormoon resistent prostaatscarcinoom is van hoge kwaliteit (A2). De randomisatie, blinding en allocatie door randomisatie (intention to treat analyse) aspecten zijn allen keurig uitgevoerd. Van de andere RCT, die dus werd gestopt, zijn de aspecten van blinding, en randomisatie niet duidelijk weergegeven.

Daarnaast zijn er vier beschrijvende case series (level of evidence C) met een hoge kans op bias, met wisselende

follow-up die het effect van de dendritische celvaccinatie bij patiënten met een niet eenduidige indicatie waaronder recidief lokaal prostaatcarcinoom onderzoeken. De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Tabel 1. Van 2 studies waaronder de RCT's is gerapporteerd dat de onderzoekers en werknemer zijn, en ook een financieel belang hebben in het farmaceutische bedrijf dat de vaccinatie onderzoekt.

Effectiviteit

De RCT's hebben in eerste instantie als uitkomstmaat de tijd tot ziekte progressie (TTP). In de behandelgroep was in de RCT van Small, de TTP 11,7 mnd en in de placebogroep 10,0 mnd ($p=0,052$) Het verschil is statistisch (net) niet significant.

De RCT's werden in eerste instantie niet opgezet om overleving te onderzoeken. Vanwege protocolvoorschriften moesten echter de patiënten worden vervolgd tot maximaal 3 jaar na randomisatie.

Bij bestudering van deze data tot de sterfte of follow-up na drie jaar bleek voor de overleving wel een statistisch significant verschil, Sipuleucel-T groep overleving 23,2 mnd versus 18,9 mnd $P=0,01$, log-rank; HR 1,50; 95%CI, 1.10-2,05.

De "estimated" overlevingsratio bij de laatste assesment was 34 % in de behandelgroep en 11% in de placebogroep. De placebogroep bevatte ook de patiënten die later ook werden gevaccineerd. De intention to treat analyse werd volgehouden en daarom zou van een onderschatting van het verschil tussen behandeling en placebo gesproken kunnen worden. Geconcludeerd mag dan ook worden dat er een verschil is van de behandeling.

Achteraf correctie voor de ondergane chemotherapie liet zien dat het gunstige statistisch significant effect van de dendritische vaccinatie behandeling bleef.

De case series zijn uitgevoerd bij niet eenduidige soorten patiëntengroepen onder wie patiënten met een lokaal recidief. De uitkomsten worden weergegeven in meestal niet van tevoren aangegeven heldere of anderszins arbitrair aangegeven PSA veranderingen/dalingen vanaf baseline of niet duidelijke omschreven ziekte progressie uitkomsten. De follow-up is maximaal 12 mnd. Kwaliteit van leven blijkt in geen enkele studies te zijn onderzocht.

Uit de geïncludeerde studies blijkt dat de dendritische celbehandeling met Sipuleucel-T geen ernstige bijwerkingen heeft. Dit beeld kwam uit de fase 1 en 2 studies naar veiligheid al naar voren.

Er lijkt een mogelijk verhoogd risico op een CVA in de behandelgroep in vergelijking met de placebogroep.

IMPACT Trial

Echter na overstappen naar de behandeling van de placebo groep bleken er niet meer CVA's op te treden. Toen achteraf bleek dat de TTP niet een juiste uitkomstmaat was en dat er uit de (geïntegreerde) data wel een significant effect was op overleving, werd besloten om de dendritische celvaccinatie te onderzoeken met overleving als primaire uitkomstmaat. Momenteel loopt deze trial, genaamd de IMPACT trial naar de effectiviteit van de dendritische celtherapie bij patiënten met androgeen/hormoon resistent prostaatcarcinoom, met als primaire uitkomstmaat overall overleving. De voorlopige resultaten gepresenteerd op de American Urological Association Meeting in April 2009 zijn veelbelovend en laten zien dat de behandeling met Sipuleucel een gemiddelde overall overlevingsvoordeel geeft van 4,1, mnd versus placebo. Gemiddelde overall overleving was 25,8 mnd in de behandelgroep en 21,7 mnd in de placebogroep. De secundaire uitkomstmaat, tijd tot ziekteprogressie was statistisch niet significant verschillend. Deze bevindingen zijn consistent met die van de eerder uitgevoerde RCT. De definitieve resultaten worden in 2010-2011 verwacht.

Standpunten en richtlijnen

AETNA (Amerikaanse zorgverzekeraar) beschouwt de dendritische celtherapie als experimenteel omdat de peer-reviewed medische literatuur niet het klinische gebruik ervan rechtvaardigt. Specifiek moet het juiste antigeen, de toevoegingen, de dosis en route en schema's nog worden vastgesteld

CIGNA (Amerikaanse zorgverzekeraar); de dendritische celtherapie lijkt veelbelovend in het induceren van anti-tumor immuniteit bij sommige kankerpatiënten. RCT zijn nodig om effectiviteit, selectie patiënten en behandelprotocollen vast te stellen. Tot heden is de behandeling experimenteel en niet bewezen.

CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technology in Health) overheidsinstantie). Sipuleucel-T laat een overlevingsvoordeel zien in mannen met een gemetastaseerd hormoon resistent prostaatcarcinoom, alhoewel deze vooraf bevinding, bevestigd moet worden in grotere trials. Dit middel heeft nog geen "approval" in Canada.

Tabel 1 Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijsklasse ¹
Small, 2006 ¹¹	RCT, D9901, multicenter follow-up tot aan ziekte progressie en maximaal 36 mnd	127, n= 82 behandelgroep n=54 placebo, gem levensverwachting minimaal 3 mnd, chemotherapie moest beëindigd zijn 6 mnd eerder of 3mnd met een bepaalde Cd4-count.	dendritische celvaccinatie (Sipuleucel-T), gedurende week 0,2,4 versus placebo	Asymptomatische HRPC, (radiologische) evidence van metastasen, en/of progressie en levensverwachting minimaal 3 mnd	Tijd tot progressie (TTP) vast te stellen door: progressie ziekte met radiografische beeldtesten, nieuwe kanker gerelateerde pijn met een aantoonbare anatomische lokalisatie, of andere klinische gebeurtenissen consistent met progressie	TTP gemiddeld in (Sipuleucel-T groep 11,7 in placebo groep 10,0 P=0,05 HR1,45; 95% CI 0,99-2,11 Follow-up tot sterfte of de 36mnd: (Sipuleucel-T groep 25,9 versus 21,4 P=0,01, log-rank; HR 1,70; 95%CI, 1.13-2,56 Geschatte overleving bij de laatste assessment voor de laatste follow-up (36mnd) was 34% in behandelgroep (28 patiënten) versus 11% in de placebo groep. (5 patiënten) Dit is gebaseerd op het aantal overlevenden dat bij 36 mnd in	Studie power in eerste instantie niet opgezet om een verschil in overleving te detecteren. Wel werd elke patiënt tot 36 mnd na randomisatie gevolgd Bij progressie in de placebo-groep mochten patiënten overstappen naar een "soort" Sipuleucel behandeling (toen pas blinding verbroken) Er werd wel vooraf gestratificeerd voor de behandeling met bifosfonaten, niet voor de chemotherapie. Ook werd na tumorprogressie die bij alle patiënten	A2

						leven was. (dit inclusief de patiënten 75% die overstapten naar de open label behan- deling)	optrad de chemotherapie weer gegeven. Bijwerkingen, in niet meer dan 6% graad 3-4 toxiciteit of complicaties. In de behandel- groep signi- fican t meer; rigor, koorts, tremor, koud gevoel geen sterfte door behandeling. Geen uitval. Mogelijke belangenver- strengelingen omdat de onderzoekers werk nemer zijn en aandelen hebben in de farmaceutische industrie die Provenge onderzoekt en op de markt brengt	
Beinart, 2005 ¹²	Case serie, follow-up gemiddeld 11mnd	19, gem levens- verwachting 6 mnd,	3 infusies met dendritische celvaccinatie (Sipuleucel-T),	T1-3, N0/1/M0 en bewijs van PSA progressie na de definitieve behandeling, recurrent PSA verhoging: 0,4-6 ng/ml bij 2	Tijd tot ziekte progressie: willekeurig gedefinieerd als tijd na start behandeling tot PSA veranderingen	9 patiënten vlg PSA criteria ziekteprogressie, tijdens de studie, 4 met ziekteprogressie, nadat de studie verlaten werd,	Uiteindelijk 15 pat over Interpretatie ziekte progressie middels PSA verhoging arbitrair.	C

				bepalingen met meer dan 1 week verschil ertussen exclusie van patiënten met eerdere hormoon-behandeling uitgesloten	die gedefinieerd zijn als ziekteprogressie, of verschijnselen van ziekteprogressie	11 van de 18 hadden nooit een PSA verlagings vanaf baseline, 7 hadden een matige verlagings van tussen de 6%-33%. Gem. tijd tot PSA progressie was. Geen ontwikkeling van metastasen voor of tijdens de PSA progressie 11,7 mnd. Behandeling werd redelijk goed verdragen.	Get allen klein. Bijwerkingen mild. Koorts, koude rillingen allen graad 1.
Higano, 2009 ¹³	Geïntegreerde RCT van D99012 (zie boven) en D9902A	225 patiënten, 147 Sipuleucel-T en 78 placebo	denritische celvaccinatie (Sipuleucel-T), gedurende week 0,2,4 versus placebo	Asymptomatische HRPC, (radiologische) evidence van metastasen, en/of progressie en levensverwachting minimaal 3 mnd	Tijd tot progressie (TTP) vast te stellen door: progressieve ziekte met radiografische beeldtesten, nieuwe kanker gerelateerde pijn met een aantoonbare anatomische lokalisatie, of ander klinische gebeurtenissen consistent met progressie	TTP gemiddeld in (Sipuleucel-T groep 11,1 in placebo groep 9,7 P=0,11 HR 1,26; 95% CI 0,95-1,68, Follow-up tot sterfte of de 36 mnd: (Sipuleucel-T groep 23,2 versus 18,9 P=0,01, log-rank; HR 1,50; 95% CI, 1.10-2,05	Deze studie bevat de geïntegreerde data van de twee RCT's (waaronder die van Small) Onduidelijkheid over blinding, randomisatie, De tijd tot ziekteprogressie bleek niet goed ingeschat zodat patiënten mogelijk al maximale ziekteprogressie hadden voordat de maximale

Barrou, 2004 ¹⁴	Case series, follow-up, 12 mnd	26 patienten, 24 over	9 dendritische celvaccinaties met psa; Dendritophage-rPSA	T3, N0, M0, met wisselende Gleasonscore Patiënten na radicale prostatectomie en een terugval in PSA Verhoging van PSA over drie opeenvolgende bepalingen met de laatste PSA \geq 1 ng/ml, niet	Ziekte progressie en PSA verandering van baseline 50% vergeleken met baseline	7 patiënten trokken zich terug tussen mnd 6 en 12 vanwege lokaal recidief, of PSA progressie, 7 patiënten hadden eveneens ziekteprogressie maar werden tot aan het eind gevolgd. Geen van de	<p>immuunrespons was bereikt. Mogelijk dat de maximale immuunrespons pas na 12 weken of langer na de start van de behandeling optreedt</p> <p>Mogelijke belangenverstrengelingen omdat de onderzoekers en werknemers zijn en aandelen hebben in de farmaceutische industrie die Provenge onderzoekt en op de markt wil brengen.</p> <p>Ziekte progressie niet nader gedefinieerd of vermeldt. Bijwerkingen mild</p>	C
----------------------------	--------------------------------	-----------------------	---	--	---	--	---	---

				hoger dan 10ng/ml		behandelde patiënten had een 50% PSA verlaging. In 11 patiënten minimaal één keer een PSA verlaging van 6%-39%		
Murphy, 1999 ¹⁵	Case serie, follow-up?	33 patiënten, uiteindelijk 25 over	6 dendritische celvaccinaties met PSMA1 en2	Patiënten met een hormoon resistent prostaat- carcinoom waarvan de hormoonbehandeling werd voortgezet?	Ziekte progressie lymphnode regressie, resultaten te zien op protascint , botscans of 50% daling in PSA	6 patiënten partiele responders, 2 complete responders 16 non- responders, en tevens ziekteprogressie , 1 status quo	Wisselende patientgroepen, ,uitkomsten, en niet duidelijke criteria .	C
Murphy, 1999 ¹⁶	Case serie, follow-up?	37patiënten	6 dendritische celvaccinaties met PSMA1 en2	Patiënten met recidief na primaire behandeling, 27 hadden voor de studie een PSA verhoging , overige verschillend PSA waarden	Ziekte progressie lymphnode regressie, resultaten te zien op protascint , botscans of 50% daling in PSA,	10 partiele responders, 1 complete responder, 18 ziekteprogressie, 8 status quo	Verslag van de andere groep als hierboven. Niet duidelijke definities en klinische uitkomsten.	C
Tjoa, 1999 ¹⁷	Beschrijvend follow-up van de Murphy studies, duur follow-up gemiddeld 146,	25 en respectievelijk 37 patiënten	6 dendritische celvaccinaties	HRPC en recidief patiënten na primaire behandeling (zie hierboven(PSA waarde blijkt mogelijke een gunstige voorspellende waarde te	Na einde trial bleek in de groep partiele

en 187 dagen

hebben voor de
uitkomst

res-
ponders
alsnog
ziekte
progress
ie, als
ook nog
een een
aanhou-
dend
respons
(137-337
dagen

Bespreking

Behandeling aspecten	<p>De behandeling van een lokaal recidief of metastasen is afhankelijk van meerdere aspecten zoals: de eerdere behandeling, de lokalisatie, PSA-nadir, aantal metastasen, levensverwachting etc.</p> <p>De behandeling van patiënten met een gemetastaseerd prostaat carcinoom is palliatief en bestaat vooral uit hormonale behandeling. In geval er sprake is van een hormoon resistent prostaatcarcinoom is de vraag wat de behandelingsmogelijkheden nog zijn.</p>
Immuuntherapie als palliatie	<p>Immuuntherapie, namelijk de dendritische celtherapie/ celvaccinatie is een nieuwe behandelingsmogelijkheid (vooral) toegepast en onderzocht als palliatieve behandeling in één RCT bij patiënten met een hormoon resistent prostaatcarcinoom.</p>
Één gepubliceerde RCT	<p>Uit één gepubliceerde RCT die niet was opgezet om een verschil in overleving aan te tonen blijkt achteraf dat bij patiënten met een hormoon resistent prostaatcarcinoom, de dendritische celtherapie een statistisch significant effect heeft op de overleving. De primair gekozen uitkomstmaat, de tijd tot tumorprogressie is niet statistisch significant. Er ontstaat vervolgens twijfel of de tijd tot tumorprogressie bij dendritische celtherapie wel een geschikte uitkomstmaat is. Dit omdat het waarschijnlijker is dat een immuunrespons effect waarschijnlijk pas optreedt 2-3mnd na de start van de behandeling</p> <p>In de eerste RCT bleken echter ook alle patiënten op één na tumorprogressie te vertonen en kregen vervolgens toch weer chemotherapie.</p> <p>Ook bleek dat er vooraf 2 X meer patiënten in de placebogroep zaten die al behandeld waren met chemo. Theoretisch is het mogelijk dat de placebo groep dus een prognostische slechtere groep betrof.</p> <p>Bovendien werd de tweede RCT gestopt omdat de resultaten erg tegen vielen. Later heeft men de data geïntegreerd en in de geïntegreerde data vindt men in wezen hetzelfde statistische significant effect op overleving. Het is dan ook niet uit sluiten dat er van toeval sprake is. Bij de gepubliceerde RCT's worden verder mogelijke belangenverstrengelingen aangegeven.</p> <p>Momenteel loopt een RCT, de IMPACT trial die wel als juiste "harde" uitkomstmaat heeft overleving.</p>
Trial database	<p>Voor de groep patiënten met een (biochemisch) lokaal recidief of een gelokaliseerd prostaatcarcinoom zou beredeneerd kunnen worden dat de dendritische celbehandeling mogelijk nog veelbelovender is. Dit omdat de behandeling in een stadium wordt toegepast dat zij nog in een betere immunostatus verkeren (nog geen metastasen).</p> <p>De dendritische celvaccinatie wordt dan toegepast niet als palliatie maar als een adjuvante- of een preventieve behandeling.</p>

Op de vragen die er zijn in dit kader namelijk: optimale stadium van behandeling, welk tijdstip toedienen, welke dosis, welke uitkomstmaat, wel/niet als adjuvante of preventieve behandeling, zijn nog geen antwoorden. Uit de case series, met bovendien wisselende inclusie van soorten patiënten (bijvoorbeeld verschillende soorten primaire behandelingen) met een lokaal recidief, soorten vaccinatie, en uitkomstmaten blijkt de dendritische celvaccinatie nog niet uitgekristalliseerd om conclusies te kunnen trekken over de effectiviteit bij deze groepen patiënten. Bovendien blijkt dat RCT's goed mogelijk zijn, gezien het feit dat bij een palliatieve groep patiënten RCT's worden uitgevoerd ter verkrijging van wetenschappelijk bewijs van de effectiviteit van de dendritische celbehandeling.

Inhoudelijke consultatie

De wetenschappelijke vereniging van oncologen (NVMO) en urologen (NVU) zijn geconsulteerd met de vraag om inhoudelijk commentaar te leveren op de concept-rapportage. De NVMO is van mening dat de dendritische celvaccinatie veelbelovend is maar nog van onvoldoende kwaliteit om de behandeling als nieuwe standaard te accepteren.

De NVU is van mening dat het voor de beantwoording van de vraag of de dendritische celvaccinatie conform de stand van de wetenschap en praktijk is, het beter is om te wachten op de data van de IMPACT trial. Daarnaast zijn enkele inhoudelijke specialistische opmerkingen geplaatst welke zijn verwerkt in het rapport.

Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Als palliatieve behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd hormoon resistent prostaatcarcinoom lijken de resultaten van een dendritische celbehandeling het meest veelbelovend. Er is één RCT gepubliceerd. Per toeval bleek een statisch significant effect op overleving. Ook is op deze RCT nog meer aan te merken. In de placebogroep bleken 2x zoveel patiënten te zitten die chemotherapie vooraf hadden gekregen. Er is dus geen sprake van een gelijke baseline prognostische factor. Ook kregen uiteindelijk alle patiënten tijdens de studie weer chemotherapie omdat er tumorprogressie optrad. Een tweede RCT werd gestopt omdat de resultaten tegenvielen. Toen uit de eerste RCT achteraf wel een gunstig effect was op overleving zijn alsnog de data geïntegreerd. Daarnaast speelt een niet (geheel) uit te sluiten commercieel belang. Hoewel veelbelovend acht het CVZ deze evidence om bovenstaande redenen nog onvoldoende om te kunnen spreken van zorg die voldoet aan het criterium "stand van de wetenschap en praktijk". Voor de overige groepen patiënten is de evidence, afkomstig uit case series met grote kans op bias, niet consistent en niet eenduidig. Bovendien zijn er geen RCT 's uitgevoerd en er zijn geen plausibele redenen waarom dit niet mogelijk zou zijn.

Standpunt

Het CVZ concludeert dat de dendritische celvaccinatie:

- als palliatieve behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd hormoon resistent prostaatcarcinoom niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is
- als (adjuvante) behandeling of preventieve behandeling bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom of bij patiënten met een lokaal recidief niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is.

Veiligheid vaccins

Overigens merkt het CVZ op dat ook niet zondermeer alle vaccins veilig zijn om te worden toegepast. Uit de literatuur blijkt dat de samenstelling van het vaccin van zeer grote invloed is op de immunreactie van de patiënten. GVAX studies zijn bijvoorbeeld gestopt vanwege veiligheids redenen.

Literatuurlijst

1. Richtlijn prostaat carcinoom diagnostiek en behandeling.
http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_prostaat_carc_2007.pdf?
 Geraadpleegd september 2009.
2. Overview of the clinical presentation, diagnosis, and staging of prostate cancer. In: Uptodate, mei 2009.
 Geraadpleegd september 2009.

http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=prost_ca/2848&selectedTitle=1~150&source=search_result.

3. Reijke TM, Batterman JJ, de Jong, et al. Richtlijn prostaatcarcinoom diagnostiek en behandeling. Ned Tijdschr Geneesk. 2008; 152:1771-5.
4. Tjoa BA, Lodge PA, Salgaller ML, et al. Dendritic cell-based immunotherapy for prostate cancer. CA Cancer J Clin 1999; 49(2): 117-28, 65.
5. Bok RA. Treatment of prostate cancer: therapeutic potential of targeted immunotherapy with APC8015. Ther Clin Risk Manag 2008; 4(1): 79-85.
6. Doehn C, Bohmer T, Kausch I, et al. Prostate cancer vaccines: current status and future potential. BioDrugs 2008; 22(2): 71-84.
7. Patel PH and Kockler DR. Sipuleucel-T: a vaccine for metastatic, asymptomatic, androgen-independent prostate cancer. Ann Pharmacother 2008; 42(1): 91-8.
8. Overview of treatment for advanced prostate cancer In: Uptodate, mei 2009. Geraadpleegd september 2009
9. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. Cancer 2009; 115(16): 3670-9.
10. IMPACT-studie: Abstract Annual Meeting of the American Urology Association 2009 (nog niet gepubliceerd)
<http://www.prostateline.com/CongressReports/?itemld=5740796>
11. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol 2006; 24(19): 3089-94.
12. Beinart G, Rini BI, Weinberg V, et al. Antigen-presenting cells 8015 (Provenge) in patients with androgen-dependent, biochemically relapsed prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2005; 4(1): 55-60.
13. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. Cancer 2009; 115(16): 3670-9.
14. Barrou B, Benoit G, Ouldakaci M, et al. Vaccination of prostatectomized prostate cancer patients in biochemical relapse, with autologous dendritic cells pulsed with recombinant human PSA. Cancer Immunol Immunother 2004; 53(5): 453-60.
15. Murphy GP, Tjoa BA, Simmons SJ, et al. Infusion of dendritic cells pulsed with HLA-A2-specific prostate-specific membrane antigen peptides: a phase II prostate cancer vaccine trial involving patients with hormone-refractory metastatic disease. Prostate 1999; 38(1): 73-8.
16. Murphy GP, Tjoa BA, Simmons SJ, et al. Phase II prostate cancer vaccine trial: report of a study involving 37 patients with disease recurrence following primary treatment. Prostate 1999; 39(1): 54-9.
17. Tjoa BA, Simmons SJ, Elgamal A, et al. Follow-up evaluation of a phase II prostate cancer vaccine trial.

Prostate 1999; 40(2): 125-9.
18. Harzstark AL and Small EJ. Immunotherapeutics in development for prostate cancer. Oncologist 2009; 14(4): 391-8.

¹ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgn. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.