

Aan: Wetenschappelijke Verenigingen

Mercatorlaan 1200
Postbus 3320
3502 GH Utrecht
(088) 505 34 44

Datum: 16 november 2023

Onze referentie: KI/JL

Onderwerp Onderwerp: autorisatiefase modules
Prostaatcarcinoom

www.kennisinstituut.nl
secretariaat@kennisinstituut.nl

KvK 56689543

Geacht bestuur,

Met veel genoegen leggen wij u de modules richtlijn Prostaatcarcinoom op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Urologie voor ter bestuurlijke goedkeuring (autorisatie). De werkgroep die de richtlijn ontwikkeld heeft, bestaat uit afgevaardigden van meerdere wetenschappelijke verenigingen en organisaties waaronder uw vereniging. Voor de volledige lijst van participerende organisaties verwijs ik u graag naar de richtlijn. De ontwikkeling van de richtlijn werd procesmatig en methodologisch ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Hierbij sturen wij u een exemplaar van de aangepaste versie van de modules richtlijn Prostaatcarcinoom (zie bijlage 1-3). In deze versie zijn alle commentaren, die wij naar aanleiding van de conceptversie van de betrokken verenigingen en organisaties ontvingen, zoveel mogelijk verwerkt. Dit betreft zowel tekstuele als inhoudelijke aspecten. In de commentarentabel (zie bijlage 4) vindt u een overzicht van de ontvangen commentaren en de reactie van de werkgroep.

Wij willen u als wetenschappelijke vereniging, en in het bijzonder ook de leden van uw vereniging die commentaar hebben geleverd op de richtlijn, bedanken voor de belangrijke bijdrage aan de richtlijnontwikkeling. Wij verzoeken u om de richtlijn met commentarentabel in ieder geval beschikbaar te stellen aan de leden van uw vereniging die commentaar hebben geleverd op de richtlijn. Deze terugkoppeling naar de commentatoren is van groot belang om de kwaliteit van de commentaarfase bij richtlijnontwikkeling voor de toekomst te borgen.

Namens de werkgroep vragen wij u uiterlijk **donderdag 21 december 2023** om bestuurlijke goedkeuring van de richtlijn conform de voor uw vereniging gebruikelijke procedures. U kunt uw bestuurlijke goedkeuring per mail doorgeven aan J. (Jacqueline) Loo via j.loo@kennisinstituut.nl. Mocht u naar aanleiding van deze brief nog vragen aan de werkgroep hebben, dan vernemen wij dit graag vóór **woensdag 13 december 2023**. U kunt hiervoor contact opnemen met I.M. (Irina) Mostovaya via i.mostovaya@kennisinstituut.nl.

Met vriendelijke groet,
mede namens de voorzitter van de richtlijnwerkgroep, prof. dr. R.J.A. van Moorselaar



Dr. I.M. (Irina) Mostovaya, senior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Bijlagen

1. Concepttekst van de module Eerstelijnsbehandeling CRPC
2. Concepttekst van de module Pelviene lymfeklierdissectie of bekkenbestraling
3. Concepttekst van de module Lokaal recidief
4. Commentarentabel, inclusief reactie van de werkgroep

5

Module Eerstelijnsbehandeling CRPC

10

voor de richtlijn Prostaatcarcinoom

15

20

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Urologie

IN SAMENWERKING MET

Prostaatkankerstichting

25

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

30

Nederlandse Vereniging voor Seksuologie

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

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

MODULE EERSTELIJSBEHANDELING CRPC VOOR DE RICHTLIJN PROSTAATCARCINOOM
©2023

5 Nederlandse Vereniging voor Urologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 32 18
nvu@xs4all.nl
www.nvu.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.

45

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
5	Verantwoording.....	5
	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC.....	14
	Bijlagen bij module Eerstelijnsbehandeling van CRPC	41

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • Prof. dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, werkzaam in het Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VUmc, NVU, voorzitter
- Prof. dr. J.O. Barentsz, radioloog, werkzaam in het RadboudUMC, NVvR
- Dr. M. Tascilar, internist-oncoloog, werkzaam in Isala, NIV
- Drs. R.J. van Alphen, internist-oncoloog werkzaam in het ETZ, NIV
- 10 • Dr. A. Bergman, internist-oncoloog werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, NIV•
Drs. R. van der Giessen, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatkankerstichting
- Prof. dr. L. Incrocci, radiotherapeut-oncoloog, werkzaam in het Erasmus MC, NVRO
- Dr. M.J.R. Janssen, nucleair geneeskundige, werkzaam in het RadboudUMC, NVvN
- 15 • Prof. Dr. G.J.L.H. van Leenders, patholoog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum, NVvP
- Dr. I.M. van Oort, uroloog, werkzaam bij het RadboudUMC, NVU
- Dr. I. Schoots, radioloog, werkzaam bij het Erasmus MC, NVvR
- Dr. D.M. Somford, uroloog, werkzaam bij CWZ Nijmegen, NVU
- 20 • Dr. Y. Reisman, uroloog, seksuoloog NVVS, Flare-Health, Amstelveen, NVVS
- Drs. I. Zantingh, gz-psycholoog – seksuoloog NVVS, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, NVVS
- C.Tillier, verpleegkundig specialist urologie, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, V&VN
- 25 • Drs. H.A.M. Vanhauten, werkzaam bij het UMCG, radiotherapeut-oncoloog. NVRO
- Dr. E. Vegt, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Erasmus MC, NVNG

Met ondersteuning van:

- 30 • Dr. I. Mostovaya, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. J. Boschman, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. M. van Son, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

35

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

5 Geldigheid en onderhoud

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

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: (datum wordt na autorisatiefase ingevoegd)

15

Geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Nederlandse Internisten Vereniging

20

Prostaatkankerstichting

(Deze organisaties zal verzocht worden de definitieve richtlijn te autoriseren of accorderen)

Belangrijkste wijzigingen

ten opzichte van vorige versie:

nieuwe behandelmogelijkheden, uitbreiding literatuuranalyse

25

Regiehouder(s):

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Algemene gegevens

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.

35

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling 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 secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

45

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
* Van Moorselaar	Uroloog, Amsterdam UMC	Advisory board: Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme: Betaald Incoming president European Board of Urology: onbetaald Board member European School of Urology: onbetaald	geen	Geen actie. In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme (2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Jeroen ook al in deze adviescommissies (alleen AstraZeneca is erbij gekomen)
Reisman	Directeur en Seksuoloog Flare-Health, Amstelveen (0.5 fte) Hoofdopleider Seksuologie, RINO Amsterdam (zzp contract)	Past-President European Society for Sexual Medicine (ESSM) - deelnemen aan het bestuur Bestuurlid en Past-President Multidisciplinary Joint Committee for Sexual Medicine of the European Union for Medical Specialists (UEMS) Co-director ESSM School and Advanced Course of Sexual Medicine Voorzitter network workinggroup HPV information and education van European Cancer Organisation (ECCO) Honorary Professor of Urology, Federal State Institute of Urology, Moscow Visiting Professor of Andrology, Shanghai Jiao Tong University, China Allemaal vrijwillig	Adviseur Besins Health Care Spreker: Lundbeck, Lilly, Coloplast en Berlin-Chemie Expertise op gebied van Onco-Seksuologie Editor "Cancer, Intimacy and Sexuality"	Geen actie.
Tillier	Verpleegkundig Specialist Urologie NKI-AVL, Amsterdam	EAUN Chair Elect (onbetaald) Consultant IPSEN bij het schrijven van informatie boekje voor patienten over hormonale behandeling	Geen.	Geen actie.

		bij prostaatkanker		
Schoots	Radioloog, Radiologie & Nucleair Geneeskunde, Erasmus MC (0.8 fte betaald)	Research appointment, Radiologie, AVL-NKI (0.2 fte betaald)	Advies functie - Quantib NV: radiologische software als hulp voor radiologische beoordeling van prostaat MRI - (betaald - aan werkgever Erasmus MC)	Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen betrekking op de prostaat MRI.
Van der Giessen	Lid Kwaliteits Groep Prostaatkanker Stichting (vrijwilliger) Lid Overleggroep NWO (Erasmus- vrijwilliger))	Geen.	Geen.	Geen actie.
Vegt	Nucleair geneeskundige - Erasmus MC Rotterdam	Geen.	Deelname aan de studie "ROTOR registry" naar uitkomsten van Ra-223-therapie bij prostaatkarcinoom , gefinancierd door Bayer.	ROTOR registry heeft mogelijk enige betrekking op UV1 hormoongevoelig prostaatkarcinoom. Werkgroep lid is niet als trekker/meelezer betrokken bij deze UV.
Van Oort	Oncologisch Uroloog, Radboudumc Nijmegen	Geen.	adviseurschap bij Astellas, Sanofi, Janssen, Roche, Bayer gefinancierd onderzoek door: Astellas, Janssen, Bayer Radboudumc heeft de SelectMdx urinetest ontwikkeld, eigendom ligt nu extern	Geen actie. In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme (2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Inge ook in deze adviescommissies. Onderzoek gefinancierd door de industrie (was bij 2017 werkgroep ook zo).
Incrocci	Radiotherapeut-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam	Geen.	Geen.	Geen actie.
Barentsz	Hoogleraar Radiologie Radboudumc	Geen.	onbetaald adviseur van SPL Medical en Soteria Medical	Geen actie.
Bergman	Internist-Oncoloog, Nederlands Kanker Instituut, Antoni van Leeuwenhoek	'Bezoldigde sprekers/organisatie vergoedingen van Bayer, Astellas, Sanofi	Participatie Advisory boards: Astellas, Jansen, Bayer, Sanofi. Financiering Investigator Initiated Studies door: Astellas, Sanofi, Bayer, Amgen Participatie industry sponsored	Geen actie. Vergoedingen industrie en onderzoek gefinancierd door industrie

			Studies van: Merck, Astellas, Jansen, Bayer, Astra Zeneca. Bestuurslid Dutch Uro Oncology Study Group.	
Vanhauten	Radiotherapeut oncoloog UMCG	Bestuurslid Prostaatsentrum Noord- Nederland, onbetaald. Enkele malen per jaar lezing/panellid Astellas, Jansen, Prevents waarvoor sprekersvergoeding.	Geen.	Geen actie.
Tascilar	Internist-Oncoloog	Commissie COM (NVMO), aanvragen van off label indicaties voor oncologische middelen, vacatiegelden Lid cieBOM, vacatiegelden Bestuurslid DRCG, onbetaald lid Raad van Advies Prostaatkankerstichting, onbetaald DUOS werkgroep gemetastaseerd prostaatcarcinoom, onbetaald	Geen.	Geen actie.
Mensink	Vrijwilliger, Belangenbehartiger Kwaliteit van Zorg bij Prostaatkankerstichting	Geen.	Geen.	Geen actie.
Janssen	nucleair geneeskundige Radboudumc	Voorzitter onderwijscommissie NVNG (onbetaald) lid onderwijscommissie NVvR (onbetaald) lid commissie wetenschappelijke ontmoetingen NVNG docent landelijk differentiatieonderwijs nucleaire radiologie (onkostenvergoeding)	PROPER-ABX studie, vergelijkende studie waarin Axumin en PSMA- 1007 worden vergeleken qua diagnostische waarbij bij patienten met biochemische recidief prostaatcarcinoom , gefinancierd door ABX.	Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen betrekking op Axumin en PSMA- 1007.
Van Alphen	internist oncoloog bij ETZ te Tilburg fulltime bestuurslid NVMO 3 uur per week (betaald aan het MSB)	Bestuurslid NVMO vacatie gelden 3 uur per week aan MSB NIV platform kwaliteit 4 avonden per jaar vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NVMO 2 uur per maand vacatie -> MSB	ja, Studies met Pfizer, Bayer, Astellas, eigenlijk alle firma's die met prostaatkanker werken. Ik ken geen oncoloog in een groter perifeer	Geen actie???

		Richtlijnen commissie NIV 1 uur per maand vacatie -> MSB Commissie kwaliteit NVMO: 1 uur per maand vacatie MSB Inval vanuit NIV voor module hormoonsensitief prostaat carcinoom.	ziekenhuis of academie die hier nee kan invullen. Hooguit neutraal als je voor alle firma's studies hebt lopen.	
Zantingh	gz-psycholoog / seksuoloog NVVS Antoni van Leeuwenhoek Centrum kwaliteit van leven docent cursus Seksuologie in de GZ opleiding RINO Amsterdam eigenaar / praktijkhouder Seksuologie Praktijk Utrecht	onbetaald lid mediacommissie NVVS onbetaald voorzitter NVVS Special Interest Group onco- seksuologie	Geen.	Geen actie.
Van Leenders	Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam	Bestuurslid Nederlandse Expertgroep Urologische Pathologie (NEUP), European Network of Urothology (ENUP), International Society of Urological Pathology (ISUP) Wetenschappelijke raad ProstaatKankerStichting (PKS) en stichting Egidius Lidmaatschap EAU guideline committee prostate cancer, en International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) prostate cancer	Geen	Geen actie.
Somford	Uroloog CWZ en Prosper (1.0 FTE) Uroloog Radboudumc (detachering)	Voorzitter Werkgroep Oncologische Urologie (WOU) van de NVU Voorzitter Clinical Audit Board (CAB) Multidisciplinaire Kwaliteitsregistratie Prostaatkanker (DICA) Voorzitter Lokale Toetsingscommissie CWZ	Research Grants (CWZ): KWF, Besins Health Care Contracted research (CWZ): Janssen, Eli Lilly, Astellas, Blue Earth Diagnostics, Bayer, SPL Medical, QED Therapeutics Advisory Boards: Astellas, Janssen,	Geen actie. Research grants hebben geen betrekking op herziene uitgangsvragen.

		Lid Wetenschappelijke Commissie (NVU)	MSD, Bayer	
		Associate Editor Frontiers in Oncology	Consultancy: Patient+	
			Lectures: Bayer, Janssen	

Inbreng patiëntenperspectief

- 5 Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een afgevaardigde van een patiëntenvereniging, de ProstaatKankerStichting, in de werkgroep te laten participeren.

Implementatie

- 10 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.

15

Werkwijze

AGREE

- 20 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.

25

Knelpuntenanalyse

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

35

Uitgangsvraag en uitkomstmaten

- 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.

40

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

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.

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 evidence-tabellen. 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	• 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	• 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	• 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	• er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 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 een 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 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

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-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

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 de aanverwante producten.

Commentaar- en autorisatiefase

- 5 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
- 10 (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. De commentaartabel is op te vragen bij het Kennisinstituut via secretariaat@kennisinstituut.nl

15 **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.
- 20 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.
- Schünemann H, Brozek 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.
- 25 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.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

30

Module Eerstelijnsbehandeling CRPC

Uitgangsvraag

5 Wat is de aanbevolen eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een hormoonresistent prostaatcarcinoom (CRPC)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van 'androgen receptor signaling inhibitors' (**ARSI**) als aanvullende behandeloptie bij ADT gebruik?
 - 10 a. Bij patiënten met niet-gemetastaseerde CRPC
 - b. Bij patiënten met gemetastaseerde CRPC
2. Wat is de plaats van **chemotherapie** als aanvullende behandeloptie bij ADT gebruik?
3. Wat is de plaats van **radioligand therapie** als aanvullende behandeloptie bij ADT gebruik?

15

Inleiding

Hormoonresistent prostaatkanker is het stadium van de ziekte waarin testosteronsynthese onderdrukking in de testikels, geen remming van ziekte meer bewerkstelligt. Sedert de introductie van docetaxel in 2004, zijn er meerdere behandel mogelijkheden voor CRPC
20 bijgekomen waarvan een overlevingswinst is aangetoond. De overlevingswinst van deze middelen is echter beperkt tot 3-4 maanden. Een belangrijke vraag blijft de optimale sequentie van deze behandelingen. Gerandomiseerde studies beantwoorden deze vraag veelal niet. Deze module behandelt de keuze voor een eerste lijn behandeling.

25 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effect of ARSI, in chemotherapy-naïve patients with non-metastatic and metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC and mCRPC)?

30 1. ARSI

1a ARSI nmCRPC

Research question: What is the effect of **ARSI** + ADT versus ADT alone in patients with **non-metastatic castration-resistant prostate cancer** (nmCRPC) as a first line treatment?
35

- P: Chemotherapy-naïve patients with nmCRPC
I: ARSI (abiraterone, enzalutamide, apalutamide, darolutamide) combined with ADT
C: ADT alone
40 O: Survival, toxicity, costs, quality of life

1b ARSI mCRPC

Research question: What is the effect of **ARSI** + ADT versus ADT alone in patients with **metastatic castration-resistant prostate cancer** (mCRPC) as a first line treatment?
45

- P: Chemotherapy-naïve patients with mCRPC
I: ARSI (abiraterone, enzalutamide, apalutamide) combined with ADT
C: ADT alone
50 O: Survival, toxicity, costs, quality of life

2. Chemotherapy

5 Research question: What is the effect of **chemotherapy** + ADT versus ADT alone in patients with **metastatic castration-resistant prostate cancer** (mCRPC) as a first line treatment?

- P: Chemotherapy-naïve patients with mCRPC
I: Chemotherapy combined with ADT
C: ADT alone
10 O: Survival, toxicity, costs, quality of life

3. Radioligand therapy

15 Research question: What is the effect of **radioligand therapy** + ADT versus ADT alone in patients with **metastatic castration-resistant prostate cancer** (mCRPC) as a first line treatment?

- P: Chemotherapy-naïve patients with mCRPC
I: Radioligand combined with ADT
20 C: ADT alone
O: Survival, toxicity, costs, quality of life

Relevant outcome measures

25 The guideline development group considered survival (progression free survival, metastases free survival and overall survival) as a critical outcome measure for decision making; and toxicity, costs and quality of life as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- 30 - Survival was defined as overall survival (regardless of cause), metastasis-free survival (in non-metastatic patients) and progression-free survival.
- Toxicity was defined as adverse events that were more frequent in the treatment arm than in the control arm of the registration trials and could potentially be related to treatment.
- Costs was defined as reported by 'Zorginstituut Nederland' (if reported).
- Quality of life was defined as measured with a validated questionnaire such as FACT-P or
35 EQ-5D and reported in the registration trials.

40 The working group defined the limits of clinical relevance for the crucial outcome measure 'overall survival'; an overall survival benefit >12 weeks OR a hazard ratio ≤ 0.7 due to treatment, which is in line with the current [PASKWIL criteria](#) used by the 'NVMO commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (cieBOM)' to evaluate palliative treatments. For the other outcomes (**survival**, toxicity, quality of life), the GRADE default limits ≤ 0.8 HR/RR ≥ 1.25 were used, unless different limits for clinical relevance were given by the included studies.

45 Search and select (Methods)

On April 16th, 2021 the Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) databases were searched using relevant search terms for systematic reviews (SRs) and randomized controlled trials (RCTs) published from 2014 onwards. The new literature (2014-2021) is added to the literature from the original module published in 2016. The detailed search

strategies are depicted under the tab Methods. The literature search yielded 1172 unique hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews (SRs), (network) meta analyses, or Randomized Controlled Trials (RCTs).
- Involving chemotherapy-naïve patients with non-metastatic and metastatic castration resistant prostate cancer.
- Comparing ARSI, chemotherapy or targeted therapy with ADT versus ADT alone or ADT + placebo.
- Assessing survival, toxicity, costs or quality of life in the selected studies.
- In case of multiple publications, the most recent publication was selected, or the publication which addressed an study outcome of specific interest.

For sub question 1 ARSI, 22 studies were initially selected, 17 were excluded and 5 studies were included. For sub question 1a ARSI nmCRPC 3 studies were included and sub question 1b ARSI mCRPC 2 studies were included.

For sub question 2 chemotherapy, 7 studies were initially selected and none were included. For sub question 3 radioligand, 11 studies were initially selected and one was included.

See 'Table of excluded studies' for reasons of exclusion under tab Methods.

Results

6 studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

1. ARSI

Sub question 1a ARSI nmCRPC

Description of studies

Three trials were included for sub question 1a: the ARAMIS trial with one publication (Fizazi, 2019), the PROSPER trial with 2 publications (Hussain, 2018 and Sternberg, 2020) and the SPARTAN trial with 3 publications (Small, 2019; Smith, 2018 and Smith, 2021). An overview of study characteristics can be found in Table 1.

Table 1. Overview study characteristics ARAMIS, PROSPER and SPARTAN

	Trial years, closed label*, open label	No. of participants (intervention, control)	Crossover after open label	Country/setting, no. of participating centres	Intervention, control	Postbaseline subsequent cytotoxic therapy
ARAMIS trial (Fizazi, 2019)	2014-2018 closed	1509 (955 and 554)	No open label end	36 countries worldwide, 409 centres	Darolutamide, ADT + placebo	Intervention: 100/955 (10.5%) Control: 130/554 (23.5%)
PROSPER trial (Hussain, 2018; Sternberg, 2020)	2013-2017 closed, crossover possible from June 2017 *	1401 (933, 468)	87/114 (76%) (of patients still receiving placebo)	32 countries worldwide, 300 centres	Enzalutamide, ADT + placebo	Intervention: 142 (15%) Control: 226 (48%)

2020)						
SPARTAN trial (Small, 2019; Smith 2018 and 2019)	2013-2016 closed, crossover possible from May 2017	1207 (806, 401)	76/398 (19%) (of all patients that received placebo + ADT until open label)	26 countries worldwide, 332 centres	Apalutamide, ADT + placebo	Intervention: 115/806 (14%) 82/401 (20%)

The ARAMIS trial

The ARAMIS trial (Fizazi, 2019) assessed the effect of darolutamide versus placebo in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). The trial was conducted in 409 centers in 36 countries worldwide. The primary endpoint was metastasis free survival, whereas secondary outcomes were overall survival, time to pain progression, time to chemotherapy and time to a symptomatic skeletal event. The median follow up time was 18 months. Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive the intervention (twice daily 600mg darolutamide) or matched placebo and ADT. Patients discontinued therapy because of protocol-defined progression, adverse events or withdrawal of consent. Patients that took a prohibited therapy (described in protocol) had to leave the trial but were followed for survival. A total of 1509 patients (955 darolutamide and 554 placebo) were assessed for the intention-to-treat analysis. Groups were comparable at baseline.

The PROSPER trial

The PROSPER trial (Hussain, 2018 and Sternberg, 2020) investigated the effect of enzalutamide versus placebo in patients with nmCRPC. The trial was conducted in more than 300 sites in 32 countries worldwide. The primary endpoint was metastasis free survival, whereas secondary outcomes were overall survival, time to PSA progression, PSA response rate, time to first use of a subsequent antineoplastic therapy, time to first use of chemotherapy, time to pain progression, health-related quality of life and adverse events. Median follow-up time was 23 months for the primary analysis and 48 months for the long term (third interim) analysis. Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive the intervention (160 mg enzalutamide once daily) or placebo once daily, next to continuation of ADT (either with a gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist or with previous bilateral orchiectomy). After the primary analysis, patients were unblinded and given the opportunity to switch to the enzalutamide group for the open-label extension. A total of 87/114 (76%) decided to switch. At the long term follow up (ca 4 years) 31% of enzalutamide treated patients had discontinued treatment because of disease progression, adverse events or other reasons. 1401 patients (933 enzalutamide and 468 placebo) were randomized and evaluated in an intention to treat analysis. Groups were comparable at baseline.

The SPARTAN trial

The SPARTAN trial (Small, 2019; Smith, 2018 and Smith, 2021) examined the effect of apalutamide versus placebo in patients with nmCRPC. The trial was conducted in 332 centers in 26 countries in North America, Europe, and the Asia-Pacific region. The primary endpoint was metastasis free survival, whereas secondary outcomes were time to metastasis, progression-free survival, time to symptomatic progression, overall survival and time to initiation of chemotherapy. The median follow up time was 20 months for the first interim analysis (Smith, 2018) and 52 months for the long term analysis (Smith, 2021). Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive apalutamide (240 mg per day) or matched placebo and ADT. After the primary analysis, patients in the placebo group were unblinded and given the opportunity to cross over to the open label apalutamide group. After

unblinding, 19% patients of the placebo group without disease progression decided to switch to apalutamide. At the long term follow up, 70% of the intervention group and 100% of placebo group had discontinued treatment because of progressive disease, adverse events or other reasons. A total of 1207 patients (806 intervention and 401 control) were assessed in an intention-to-treat analysis. Groups were comparable at baseline.

Results

1. Survival

An overview of study characteristics and corresponding hazard ratios for all survival outcomes can be found in Table 2.

Table 2 Overview survival outcomes reported by ARAMIS, PROSPER and SPARTAN

	Interim analysis			Long term analysis	
	1.1 Survival overall (HR, 95%CI)	1.2 Metastasis free survival (HR, 95% CI)	1.3 Progression free survival (HR, 95% CI)	1.4 Death related to prostate cancer (HR, 95% CI)	1.5 Long term survival (HR, 95% CI)
ARAMIS trial (Fizazi, 2019)	0.71 (0.51-0.99)	0.41 (0.34-0.49)	0.13 (0.11-0.16)	NR	NR
PROSPER trial (Hussain, 2018; Sternberg, 2020)	0.80 (0.58-1.09)	0.29 (0.24-0.35)	0.07 (0.05-0.08)	0.81 (0.72-0.91)	0.73 (0.61-0.89)
SPARTAN trial (Small, 2019; Smith 2018 and 2019)	0.70 (0.47-1.04)	0.27 (0.22-0.34)	0.29 (0.24-0.36)	NR	0.78 (0.64-0.96)
Results pooled	0.74 (0.60-0.90)	0.32 (0.29-0.36)	0.14 (0.13-0.16)	0.81 (0.72-0.91)	0.76 (0.66-0.87)

Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018; Small, 2019; Smith 2018; Smith, 2019 and Sternberg, 2020

Interim analysis

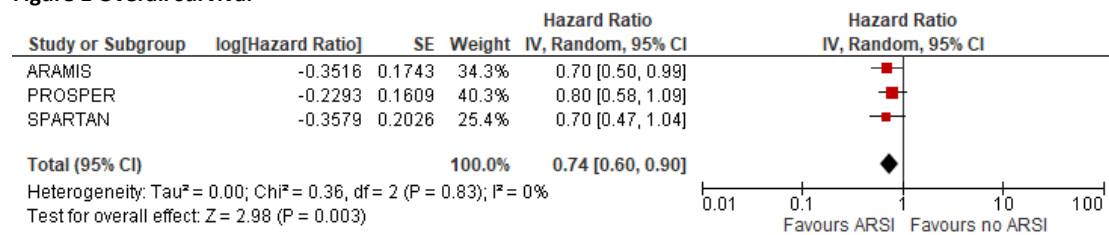
1.1 Overall survival

Overall survival at first interim follow up was reported by three trials (ARAMIS, PROSPER and SPARTAN). The outcome was defined as the number of patients still alive at the end of the trial period. The outcome was assessed at the first interim follow up at 18, 23 and 20 months follow up respectively.

In the ARAMIS trial, overall survival was reported in 877/955 (91.8%) in the treatment group versus 496/554 (89.5%) in the placebo group (HR (95%CI): 0.71 (0.50-0.99)) (Fizazi, 2019). In the PROSPER trial, overall survival was reported in 830/933 (89%) in the treatment group versus 402/468 (87%) in the placebo group (HR (95%CI): 0.80 (0.58-1.09)) (Hussain, 2018). In the SPARTAN trial, overall survival was reported with HR (95%CI): 0.70 (0.47-1.04) at the first interim analysis at 20 month-follow up. For this analysis, absolute survival numbers were not given (Smith, 2018).

The pooled overall survival (using the first interim analysis numbers of SPARTAN) was estimated at HR (95%): 0.74 (0.60-0.90) favouring ARSI (Figure 1). The risk reduction in overall death was estimated at 26% due to ARSI.

Figure 1 Overall survival



N.B. Follow up at median 18, 20 and 23 months for ARAMIS, PROSPER and SPARTAN respectively.

Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018 and Smith, 2018

1.2 Metastases free survival

Metastases free survival at first interim follow up was reported by three trials (ARAMIS, PROSPER and SPARTAN). The outcome was defined as the median number of months before metastases were diagnosed. The outcome was assessed at the first interim follow up at 18, 23 and 20 months follow up respectively.

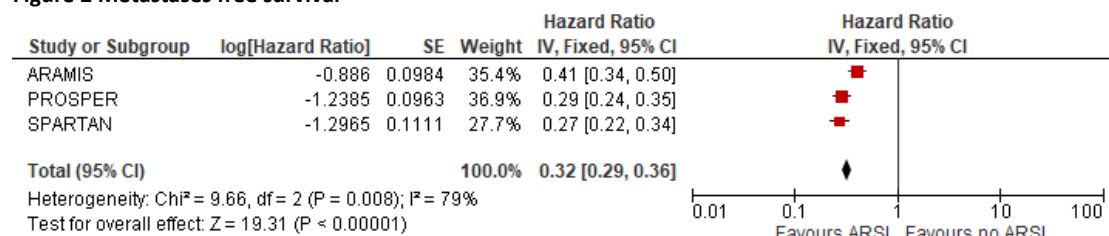
In the ARAMIS trial, median metastases free survival was reported as 40.4 months in the treatment group versus 18.4 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.41 (0.34-0.50) favouring treatment) (Fizazi, 2019).

In the PROSPER trial, median metastases free survival was reported as 36.6 months in the treatment group versus 14.7 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.29 (0.24-0.35) favouring treatment) (Hussain, 2018).

In the SPARTAN trial, median metastases free survival was reported as 40.5 months in the treatment group versus 16.2 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.27 (0.22-0.34) favouring treatment) (Smith, 2018).

The pooled metastases free survival was estimated at HR (95%CI): 0.32 (0.29-0.36) favouring ARSI (Figure 2). The risk reduction in metastases was estimated at 68% due to ARSI.

Figure 2 Metastases free survival



N.B. Follow up at median 18, 20 and 23 months for ARAMIS, PROSPER and SPARTAN respectively.

Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018 and Smith, 2018

1.3 Overall survival at the long term follow up

Two trials (PROSPER and SPARTAN) reported an extended follow-up of 48 and 52 months, respectively, and established overall survival of the intervention and placebo arms. The outcome was defined as the number of patients still alive at the long term follow up and the median number of months still alive. The outcome was measured at the long term open label extension at a median follow up of 48 and 52 months respectively. (Rodriguez-Vida, 2022; Smith, 2021; Tombal, 2022; Wenzel, 2022)

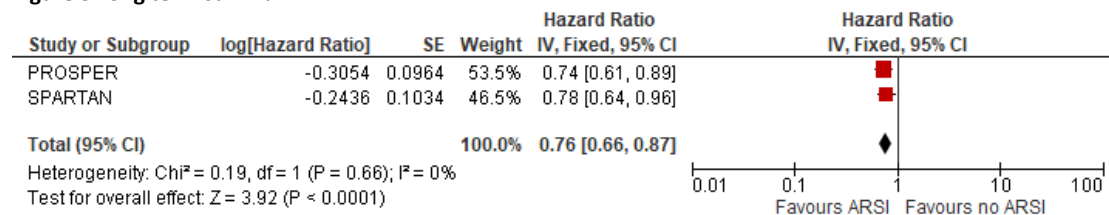
In the PROSPER trial, 645/933 patients (69%) were still alive in the treatment group compared to 290/468 (62%) in the placebo group. Median survival was reported as 67

months in the treatment group compared to 56 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.73 (0.61-0.89) favouring treatment).

In the SPARTAN trial, at the long term follow up, 532/806 patients (66%) were still alive in the treatment group compared to 247/401 patients (62%) in the placebo group. Median survival was reported as 73.9 months in the treatment group versus 59.9 months in the placebo group (HR (95%): 0.78 (0.64-0.96) favouring treatment).

The pooled overall survival was estimated at HR (95%CI): 0.76 (0.66-0.87) (figure 5). The reduction in death was estimated at 24% due to ARSI treatment.

Figure 5 Long term survival



N.B. Follow up median follow up at 48 and 52 months for PROSPER and SPARTAN
Sources: Smith, 2021 and Sternberg, 2020

2. Toxicity

Data on toxicity was reported by three trials (ARAMIS, PROSPER and SPARTAN). Data was separately assessed for any event, grade ≥3 events and events leading to death. An overview can be found in table 3. In apalutamide treated patients, grade 3 and higher rash and hypertension, in enzalutamide treated patients grade 3 and higher fatigue and hypertension and in darolutamide treated patients fatigue was more common than in placebo treated patients

Table 3 Toxicity overview reported by ARAMIS, PROSPER and SPARTAN

		ARAMIS		PROSPER		SPARTAN		RR (95%CI) Pooled
Interim analysis ¹								
		Daroluta mide (n=954), n (%)	ADT + placebo (n=554), n (%)	Enzaluta mide (n=930), n (%)	ADT + placebo (n=465), n (%)	Apalutam ide (n=803), n (%)	ADT + placebo (n=398), n (%)	
Adverse event	Any grade ≥ Grade 3	794 (83.2)	426 (76.9)	808 (87)	360 (77)	775 (96.5)	371 (93.2)	1.08 (0.98-1.18)
	Leading to death	236 (24.7)	108 (19.5)	292 (31)	109 (23)	362 (45.1)	136 (34.2)	1.31 (1.18-1.45)
		37 (3.9)	18 (3.2)	32 (3)	3 (1)	10 (1.2)	1 (0.3)	2.67 (0.79-9.02)
Long term analysis ²								
Adverse event	Any grade ≥ Grade 3	NR	NR	876 (94)	380 (82)	781 (97)	373 (94)	1.09 (0.97-1.23)
	Leading to death			446 (48)	126 (27)	449 (56)	145 (36)	1.64 (1.43-1.89)
				51 (5)	3 (1)	24 (3.0)	2 (0.5)	7.38 (3.00-18.20)

¹At the end of the trial period, after planned inclusion of app. N=1500 (ARAMIS), N=1440 (PROSPER) and N=1200 (SPARTAN) and before reveal of treatment and crossover allowance, median follow up 18 (ARAMIS), 23 (PROSPER) and 20 months (SPARTAN).

²At the long term follow up, after crossover allowance, intention-to-treat analysis, median follow up 48 (PROSPER) and 52 months (SPARTAN)

Sources: Sopeña Sutil (2021) for interim analysis and Smith, 2021 and Sternberg, 2021 for long term analysis

Interim analysis

Adverse events

Adverse events of any grade were common among treatment groups (varying 87% to 96%) and not significantly higher in the treatment groups compared to placebo (3 trials, n=4104, RR (95%CI) 1.08 (0.98-1.18)). However $\geq$ Grade 3 adverse events were more common in the treatment groups (3 trials, n=4104, RR (95%CI) 1.31 (1.18-1.45)). Any adverse event leading to death was not significantly higher in the treatment groups (3 trials, n=4104, RR (95%CI) 2.67 (0.79-9.02)) (Sopeña Sutil, 2021).

Long term analysis

Adverse events at long term assessment

Adverse events at the long term analysis was reported by two studies: PROSPER (Sternberg, 2020) and SPARTAN (Smith, 2021). The outcome was assessed at a median follow up of 48 months (PROSPER) and 52 months (SPARTAN).

Adverse events at any grade were not significantly higher at the long term follow up (2 trials, n=2596, RR (95%CI) 1.09 (0.97-1.23)). The number of patients with $\geq$ Grade 3 adverse events was significantly higher in the treatment group (RR (95%CI) 1.64 (1.43-1.89) and adverse events leading to death was higher in the treatment group 7.38 (3.00-18.20).

In the PROSPER, $<1\%$ of patients in the control group and 2% of patients in the enzalutamide treated group died of a cardiovascular event. According to the PROSPER research group itself, none of the cardiovascular events in the treatment group could have been related to the treatment medication (Sternberg, 2020).

4. Quality of life

Interim analysis

All three trials reported Health related Quality of Life (HRQoL) as FACT-P, EORTC-5D-3L and EORTC-QLQ-PR25 questionnaires scores, however all three trials used different ways of reporting. One trial reported mean FACT-P scores and various EORTC questionnaires scores at 16 weeks follow up compared to baseline (ARAMIS, Fizazi, 2019), one trial reported mean time in months to a decrease of the FACT-P score of at least 10 points (PROSPER, Hussain, 2018) and one trial reported the change in total FACT-P score from baseline to 29 months (SPARTAN, Smith, 2018). Variation in health related Quality of life reporting strategies, makes comparison of the trials challenging.

ARAMIS reported similar mean FACT-P and various EORTC-scores at 16w follow up in the intervention and control groups, suggesting no difference in HRQoL. PROSPER reported mean time to degradation in HRQoL questionnaires scores of 11.1 months in both groups, also suggesting no difference in HRQoL. SPARTAN reported a reduction in FACT-P score from baseline of 0.99 and 3.29 at the 29m follow up in the intervention and control arms of the study, respectively. With a threshold of 10 points for a clinical significant change, also HRQoL assessment in SPARTAN suggests no difference in HRQoL between intervention and control ars. With that, all three trials reported comparable quality of life scores at follow up (Fizazi, 2019; Hussain, 2018 and Smith, 2018).

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from RCTs and therefore starts at level 'high'.

The level of evidence regarding the outcome measure **survival** was not further downgraded.

The level of evidence regarding the outcome measure **toxicity** was not further downgraded.

- 5 The outcome **costs** was not assessed by the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was not further downgraded.

10 Conclusions

1. Survival

High GRADE	ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in an increased survival (metastasis free survival, progression free survival, overall survival, and long term survival) in patients with non metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC). <i>Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018; Small, 2019; Smith 2018; Smith, 2019 and Sternberg, 2020</i>
-------------------	--

2. Toxicity

High GRADE	ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in comparable adverse events any grade in patients with nmCRPC. ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in higher adverse events ≥ grade 3 in patients with nmCRPC. <i>Sources: Sopeña Sutil, 2021; Smith, 2021; Sternberg, 2021</i>
-------------------	--

15

3. Costs

No GRADE	The outcome costs was not assessed by the included studies.
-----------------	--

4. Quality of life

High GRADE	ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in a comparable quality of life at follow up in patients with nmCRPC. <i>Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018 and Smith, 2018</i>
-------------------	--

Summary of literature

Sub question 1b ARSI mCRPC

5 Description of studies

Two trials were included for sub question 1b: the COU-AA-302-study with five publications (Basch, 2013; Morris, 2015; Rathkopf, 2014; Ryan, 2013 and Ryan, 2015) and the PREVAIL trial with two publications (Beer, 2014 and Lortet, 2015). Since publication of the previous version of this module (2016), no new publications appeared.

Table 5 Overview study characteristics COU-AA-302 and PREVAIL

	Trial years	No. of participants (intervention, control)	Country/setting, no. of participating centres	Intervention, control	Postbaseline subsequent cytotoxic therapy
<i>The COU-AA-302 study</i>	2010-2012	1088 (546, 542)	151, 12 countries	Abiraterone-prednisone, prednisone alone	Intervention: 252/546 (46%) Control: 339/542 (63%)*
<i>The PREVAIL study</i>	2010-2012	1717 (872, 845)	Ca 180 centres worldwide, not exactly reported	Enzalutamide, placebo	Intervention: 382/872 (44%) Control: 642/845 (76%)

*Docetaxel and Cabazitaxel added

15 *The COU-AA-302 study*

The COU-AA-302 study assessed the effect of abiraterone plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The study is a phase-3 RCT conducted in 151 centers in 12 countries (in collaboration with US and European agencies). The primary end point was radiographic progression of prostate cancer at a bone scan or computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) or death by any cause. Three interim analyses for overall survival (OS) were planned at approximately 15%, 40% and 55% of expected deaths. At the first interim analysis (December 2010) median follow up time was 8.3 months, at the second interim analysis (December 2011) median follow up time was 27.2 months and median follow up time at the third interim analysis (May 2012) was not reported. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive abiraterone acetate 1,000 mg daily + prednisone 5 mg or placebo + prednisone. Patients discontinued therapy because of radiographic or clinical progression (protocol-defined), adverse events or withdrawal of consent. A total of 1088 patients (546 Abiraterone-prednisone and 542 placebo-prednisone) were successfully randomized (Morris, 2015).

The PREVAIL study

The PREVAIL study investigated the effect of enzalutamide versus placebo in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The phase-3 RCT was conducted in approximately 180 centers worldwide (exact locations not mentioned). The primary end points were radiographic progression-free survival and overall survival. At the planned interim analysis (May 2012) for survival after 516 deaths of planned enrollment of 1680 patients, median follow up was approximately 22 months. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either enzalutamide (160mg daily) or placebo capsules. Treatment discontinuation was the result of death, withdrawal of consent, disease

progression (predefined), adverse events or protocol violation. A total of 1717 participants were successfully randomized over 872 enzalutamide and 845 placebo group.

Results

1. Survival

An overview of study characteristics and corresponding hazard ratios for all survival outcomes can be found in table 6.

Table 6 Overview survival outcomes reported by COU-AA-302 and PREVAIL

	Interim analysis		Long term analysis	
	1.1 Survival overall (HR, 95%CI)	1.2 Progression free survival (HR, 95% CI)	1.3 Death related to prostate cancer (RR, 95% CI)	1.4 Long term survival (HR, 95% CI)
The COU-AA-302 study	0.75 (0.61 to 0.93)	0.53 (0.45 to 0.62)	NR	0.81 (0.70 to 0.93)
The PREVAIL study	0.71 (0.60 to 0.84)	0.19 (0.15 to 0.23)	No long term follow up performed.	No long term follow up performed.
Results pooled	0.73 (0.64 to 0.83)	Not pooled, different definitions and follow up time	NR	0.81 (0.70 to 0.93)

Sources: Beer, 2014; Morris, 2015 and Ryan, 2015

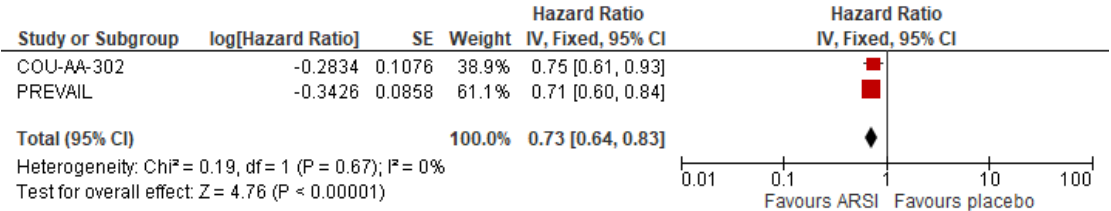
Interim analysis

1.1 Overall survival

Overall survival at first interim follow up was reported by two trials (COU-AA-302 and PREVAIL). The outcome was defined as the number of deaths (out of total number of patients) at the end of the trial period. The outcome was assessed at the first interim follow up at 27 months (COU-AA-302) and 22 months (PREVAIL).

The COU-AA-302 reported 147 deaths in the abiraterone (total number still alive not reported) + prednisone group versus 186 deaths in the prednisolone alone group (HR (95%CI): 0.75 (0.61-0.93) (Morris, 2015). The PREVAIL study reported 241/872 (28%) of patients died in the enzalutamide group versus 299/845 (35%) of patients died in the placebo group (HR (95%CI): 0.71 (0.60-0.84). The pooled overall survival was estimated at HR (95%CI): 0.73 (0.64-0.83) favouring ARSI. The risk reduction in death was estimated at 27% due to ARSI.

Figure 6 Overall survival at first interim analysis at 27 and 22 months for COU-AA-302 and PREVAIL respectively



1.2 Progression free survival

Progression free survival at first interim follow up was reported by two trials (COU-AA-302 and PREVAIL). COU-AA-302 defined the outcome as “time from random assignment to the first occurrence of either progression by bone scan, progression by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging as defined by modified RECIST (version 1.0), or death

resulting from any cause (COU-AA-302)". PREVAIL defined the outcome as "the rate of radiographic progression-free survival at the 12 months follow up". Because of different study definitions it was decided not to pool data.

- 5 The COU-AA-302 estimated the median time to disease progression at the first interim follow up at 16.5 months abiraterone plus prednisone group versus 8.3 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.53 (0.45-0.62) (follow up 27 months). The PREVAIL study reported the rate of radiographic progression-free survival at the 12 months follow up, which was 65% in the enzalutamide group versus 14% in the placebo group (HR (95%CI): 0.19 (0.15-0.23).

Table 7 Progression-free survival reported by COU-AA-302 and PREVAIL

	Progression free survival treatment group	Progression free survival control group	Hazard ratio (95%CI)
COU-AA-302	16.5 months ¹	8.3 months ¹	0.53 (0.45-0.62)
PREVAIL	65% ²	14% ²	0.19 (0.15-0.23)

¹Median follow up time 27 months. ²Median follow up time 12 months.

Sources: Beer, 2014 (PREVAIL) and Morris, 2015 (COU-AA-203)

Long term analysis

1.3 Death related to prostate cancer at long term follow up

The two included studies did not report this outcome measure.

1.4 Long term survival

Long term survival was reported by one study (COU-AA-302). COU-AA-302 defined the outcome as the risk of death in the treatment group compared to the placebo group at a follow up of a median of 49.2 months.

In the COU-AA-302 trial, 352/546 (65%) deaths occurred in the abiraterone acetate group versus 387/542 (71%) in the placebo group (HR (95%CI): 0.81 (0.70–0.93). Median overall survival was 34.7 months in the treatment group versus 30.3 months in the placebo group. The reduction in death due to ARSI was estimated at 19%.

Table 8 Long term survival at long term follow up reported by COU-AA-302

	Overall death treatment group	Overall death control group	Hazard ratio (95%CI)
COU-AA-302	352/546 (65%) ¹	387/542 (71%) ¹	0.81 (0.70–0.93)

² Median follow up time 49 months.

Source: Ryan, 2015 (COU-AA-302)

2 Toxicity

Both trials (COU-AA-302 and PREVAIL) reported on toxicity. COU-AA-302 reported adverse events at long term follow up at a median follow up time of 49 months. An overview can be found in table 9. In abiraterone treated patients, grade 3 and higher cardiac disorders and increased liver enzymes were more common than in control patients, in enzalutamide treated patients, grade 3 and higher hypertension was more common than in control patients.

Table 9 Toxicity overview reported in COU-AA-302 and PREVAIL

		COU-AA-302	PREVAIL	RR (95%CI) Pooled
--	--	------------	---------	-------------------

Interim analysis ¹						
		Abiraterone + prednisone (n=542) N (%)	Placebo + prednisone (n=540) N (%)	Enzalutamide (n=872) N (%)	Placebo (n=845) N (%)	
Adverse event	Any grade	537 (99)	524 (97)	844 (97)	787 (93)	1.03 (1.01-1.05)
	≥ Grade 3	258 (48)	225 (42)	374 (43)	313 (37)	1.08 (0.93-1.25)
	Leading to death	20 (4)	12 (2)	37 (4)	32 (4)	1.26 (0.86-1.86)
Long term analysis ²						
Adverse event	Any grade	541 (100%)	524 (97%)	No long term follow up performed	No long term follow up performed	1.03 (1.01-1.04)
	≥ Grade 3	290 (54%)	236 (44%)			1.22 (1.08-1.39)
	Leading to death	24 (4%)	15 (3%)			1.59 (0.85-3.01)

¹At the end of the trial period, after planned enrolment of n=1000 and median follow up time 22 months for COU-AA-302 and after planned enrolment of n=1680 and median follow up time 22 months for PREVAIL

²At the long term follow up, after crossover allowance, intention-to-treat analysis, median follow up 49 months for COU-AA-302

5 Source: Beer, 2014; Ryan, 2013, Ryan, 2015

Interim analysis

Adverse events

10 Adverse events at any grade were common and occurred in 99% and 97% in the treatment groups (abiraterone and enzalutamide respectively) versus 97% and 93% in the placebo groups (RR (95%CI): 1.03 (1.01 to 1.05). Adverse events ≥grade 3 occurred in 48% and 43% in the abiraterone and enzalutamide group respectively versus 43% and 37% in the placebo groups ((RR (95%CI): 1.08 (0.93 to 1.25). Adverse events leading to death occurred in 4% and 4% in the abiraterone and enzalutamide group respectively versus 2% and 4% in the placebo groups (HR (95%CI): 1.26 (0.86 to 1.86) (Beer, 2014 and Ryan, 2013). The COU-AA-302 study reported the most common adverse events leading to death were general disorders, including disease progression, a decline in physical health, and infections including pneumonia and respiratory tract infection.

20

Long term analysis

Adverse events at long term analysis

25 The COU-AA-302 study reported on adverse events in the long term analysis at a median follow up of 49.2 months. Adverse events at any grade occurred in 100% of treated patients and 97% of placebo patients. Adverse events ≥ grade 3 occurred in 54% of treatment group patients versus 44% of placebo group patients (RR (95%CI): 1.22 (1.08-1.39). Adverse events leading to death occurred in 4% of treatment group patients versus 2% of placebo group patients (RR (95%CI): 1.59 (0.85 to 3.01). The COU-AA-302 study reported three patients (1%) in the treatment group had general physical health deterioration as a sign of clinical progression resulting in death versus three cases (1%) in the placebo group (Ryan, 2015)

30

3. Costs

35 Prices (November 2022) for Enzalutamide and Abiraterone are reported at 113,62 and 113,57 euro per day, respectively, while prices for abiraterone have decreased significantly since the patent has expired in September 2022 (source: Zorginstituut Nederland)

40

4. Quality of life

Quality of life was measured with the FACT-P score by both studies (COU-AA-302 and PREVAIL). The outcome measure was defined as the number of months until a decline of 10 points or more occurs of the FACT-P total score in both studies (Beer, 2014 (supplementary data) and Ryan, 2013). An overview can be found in table 10.

Table 10 Quality of life reported in COU-AA-203 and PREVAIL

	COU-AA-302		PREVAIL		Pooled results
	Abiraterone + prednisone (n=546) N (%)	Placebo + prednisone (n=542) N (%)	Enzalutamide (n=872) N (%)	Placebo (n=845) N (%)	HR (95%CI)
Quality of life deterioration, measured with FACT-P	12.7 mo.	8.3 mo.	11.3 mo.	5.6 mo.	0.69 (0.56-0.86)

Sources: Beer, 2014 and Ryan, 2013

- 10 The COU-AA-302 reported a median time of 12.7 months until quality of life decline occurred in the treatment group versus 8.3 months in the placebo group. The PREVAIL reported a median time of 11.3 months versus 5.6 months until quality of life decline occurred. The pooled results were HR (95%CI): 0.69 (0.56-0.86) favouring treatment.
- 15 Level of evidence of the literature
The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from RCTs and therefore starts at level 'high'.
- The level of evidence regarding the outcome measure **survival** was not further downgraded.
- 20 The level of evidence regarding the outcome measure **toxicity** was not further downgraded.
- The outcome **costs** was not assessed by the included studies.
- 25 The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was not further downgraded.

Conclusions

30 1. Survival

High GRADE	ARSI versus placebo results in an increased survival (overall survival, progression free survival and long term survival) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Sources: Beer, 2014; Morris, 2015 and Ryan, 2015</i>
-------------------	---

2. Toxicity

High GRADE	At the end of the study period (ca. 2 year follow up), ARSI versus placebo results in comparable adverse events any grade and adverse events ≥ grade 3 in patients with mCRPC. At long term (ca. 4 year follow up), ARSI results in comparable adverse events any grade but higher adverse events ≥ grade 3 in patients with
-------------------	---

	mCRPC. <i>Sources: Beer, 2014; Ryan, 2013, Ryan, 2015</i>
--	--

3. Costs

No GRADE	The outcome costs was not assessed by the included studies in patients with mCRPC.
-----------------	---

4. Quality of life

High GRADE	ARSI versus placebo results in an improved quality of life in patients with mCRPC. <i>Sources: Beer, 2014 and Ryan, 2013</i>
-------------------	--

5

Summary of literature

Sub question 2. Chemotherapy

- 5 For this sub question, no studies were found. All studies that were found lacked a control group without chemotherapy treatment or ADT alone. More information can be found in the Table of excluded studies. Therefore, no systematic literature analysis to this question was performed.
- 10 In short: Docetaxel was the first therapeutic intervention that showed an overall survival benefit over a drug that has not shown to improve overall survival (mitoxantrone) (Tannock et al NEJM, 2004). Six years later, the TROPIC study was published which showed that cabazitaxel treated patients, previously treated with docetaxel, had a survival benefit over treatment with mitoxantrone (de Bono, Lancet, 2010). The 2019 CARD study showed that
- 15 patients previously treated with docetaxel and an ARSI, derived a longer overall survival when treated with cabazitaxel than patients treated with an ARSI after progressing on another ARSI (de Wit, NEJM, 2019).

Summary of literature

20

Sub question 3. Radioligand therapy

Description of studies

- 25 One trial was included for sub question 3 radioligand therapy: the ALSYMPCA trial with six publications (Hoskin, 2014; Nome, 2015; Parker, 2013 and Parker, 2016 & Sartor, 2014 and Sartor, 2017). An overview of the study can be found in table 11.

Table 11 Overview study characteristics ALSYMPCA

	Trial years	No. of participants (intervention, control)	Country/setting , no. of participating centres	Intervention, control	Postbaseline subsequent cytotoxic therapy
The ALSYMPCA trial	2008-2011	921 (614, 307)	136 centres, 19 countries	Ra-223, placebo	NR

30 *The ALSYMPCA trial*

- The ALSYMPCA trial assessed the effect of radium-223 (ra-223) on bone metastases in patients with mCRPC. The trial was conducted in 136 study centers in 19 countries. Patients with skeletal metastases were included, but no visceral involvement (Nome, 2015). A single enlarged lymph node was allowed. The primary end point was overall survival, whereas time to the first skeletal event and various biochemical end points were also assessed (Parker, 2013). The first interim analysis occurred when approximately 50% of deaths had occurred (i.e. 320 deaths, n=901) (Parker, 2013). The second interim analysis took place at the end of the trial period when the intended 900 participants were included. At this moment 528 deaths had occurred (n=921), before planned early discontinuation and allowance for crossover for ethical reasons on the basis of the first interim analysis (Parker, 2013). Afterwards several post-hoc assessments at n=921 were performed (Hoskin, 2014, Parker, 2013 and Sartor, 2017).
- 40 Patients were stratified according to previous use or nonuse of docetaxel, baseline alkaline phosphatase level and current use or nonuse of bisphosphonate. Subsequently, they were
- 45 randomized in a 2:1 ratio to receive up to six intravenous injections of ra-223 or placebo. At the time of the first analysis, approximately 58% had received all six injections in the ra-223

group and 47% in the placebo group. The dose was 50 kBq per kilogram of body weight. One injection was administered every four weeks. Besides this, patients received routine care provided at the treatment center such as radiation therapy, glucocorticoids, antiandrogens, ketoconazole, or estrogens. Chemotherapy and hemibody external radiotherapy was not allowed during the trial period. Planned follow up was 3 years. Patients discontinued treatment because of adverse events, clinical progression, crossover or withdrawal. Groups were comparable at baseline.

1. Survival

An overview of study characteristics and corresponding hazard ratios for all survival outcomes can be found in table 12.

Table 12 Overview survival outcomes ALSYMPCA

	Interim analysis		Long term analysis	
	1.1 Survival overall (HR, 95%CI)	1.2 Progression free survival (HR, 95% CI)	1.3 Death related to prostate cancer (RR, 95% CI)	1.4 Long term survival (HR, 95% CI)
ALSYMPCA	0.70 (0.58-0.83)	0.66 (0.52-0.83)	NR	NR

Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018

Interim analysis

1.1 Overall survival at first interim follow up

Overall survival at first interim follow up was defined as the time from randomization until the date of death, regardless of the cause (Parker, 2013). The outcome was assessed at the end of the trial period when n=921 patients were included. At this moment, the median number of injections was six in the ra-223 group and five in the placebo group. The median follow up time in months was not reported.

Table 12 Overall survival at interim analysis

	Overall survival treatment group	Overall survival control group	Hazard ratio (95%CI)
ALSYMPCA	14.9 months	11.3 months	0.70 (0.58-0.83)

Sources: Parker, 2013

The study reported an overall survival of median 14.9 months in the treatment group versus 11.2 months in the control group (HR (95%CI): 0.70 (0.58-0.83)). It is estimated ra-223 prolonged survival with app. 4 months.

1.2 Progression free survival

Parker (2013) defined the outcome as time since randomization until first skeletal event occurred. The outcome was assessed at the end of the trial period (see above).

Table 13 Progression free survival at first interim follow up when app. 50% of deaths had occurred n=809

	PFS to ch? treatment group	PFS control group	Hazard ratio (95%CI)
ALSYMPCA	15.6 months	9.8 months	0.66 (0.52-0.83)

Sources: Parker, 2013

The study reported time until first symptomatic event of median 15.6 months in the intervention group versus 9.8 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.66 (0.52-0.83)). It is estimated ra-223 prolonged time until symptomatic skeletal event with app. 6 months.

5 Long term analysis

Not reported.

1.4 Long term survival

Not reported.

2 Toxicity

ALSYMPCA reported on toxicity. The authors reported on adverse events (any grade, grade 3-4 and serious adverse events). They did not report on adverse events leading to death. Median follow up time at interim analysis is not reported. Median follow up at long term analysis was 13 months (0-36) in the ra-223 group and 9 months (0-36) in the placebo group. An overview can be found in table 14. Grade 3 and higher adverse events were infrequent in the trial and no significant differences between the intervention and control arm were observed.

Table 14 Toxicity overview reported in ALSYMPCA

ALSYMPCA				
		Radium-223 (n=600) N (%)	Placebo (n=301) N (%)	RR (95% CI)
Interim analysis ¹				
Adverse event	Any grade	558 (93)	290 (96)	0.97 (0.93-1.00)
	≥ Grade 3	339 (56)	188 (62)	0.90 (0.81-1.01)
	Leading to death	NR	NR	NR
Long term analysis ² – at the long term follow up, after crossover allowance				
Adverse event	Any grade	564 (94)	292 (97)	0.96 (0.94-1.00)
	≥ Grade 3	350 (58)	194 (65)	0.91 (0.81-1.01)
	Leading to death	98 (16)	68 (23)	0.72 (0.54-0.95)

¹At the end of the trial period, after planned inclusion of 900 participants and before reveal of treatment and crossover allowance, median follow up in months not reported, n=901

²At the long term follow up, after crossover allowance, intention-to-treat analysis, median follow up 13 months in ra-223 and 9 months in placebo group, n=901

Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018

Interim analysis

Adverse events

Adverse events were defined as any adverse event for which medical treatment was required, and determined at the interim analysis when the intended study population was admitted (n=901) (Parker, 2013).

Adverse events at any grade were common among both groups and not significantly different among groups (RR (95%CI): 0.97 (0.93-1.00)). ≥ Grade 3 events were also not significantly different among groups (RR (95%CI): 0.90 (0.81-1.01)). The authors did not report adverse events leading to death, however they did report one grade 5 hematologic adverse event was possibly related to the study drug: thrombocytopenia in a patient in the radium-223 group, who died from pneumonia with hypoxemia without bleeding.

Long term analysis

Adverse events at long term analysis

Parker (2018) assessed the toxicity after extended follow up (median 13 and 9 months in intervention and control group respectively). They performed intention-to-treat (all patients were analyzed to the assigned groups), although data of the radium-223 + crossover group can be found in the article. A total of 901 (of 921) participants entered the safety data analysis, of which 195 (33%) in the intervention group and 134 (45%) in the placebo group did not proceed for 3-year follow up. Of patients that did proceed in the 3-year follow up, 355 (88%) in the ra-223 group and 153 (92%) in the placebo group discontinued during the three-year follow up because of death (70% in treatment group), patient request (7% in treatment group), disease progression (3% in treatment group), lost to follow up (<2%) or adverse events (<1%). These numbers were comparable in the placebo group. In total, 48 (12%) of ra-223 patients completed the three-year follow up versus 12 (7%) in the placebo group.

Adverse events at any grade were non-significantly different among groups (RR (95%CI): 0.96 (0.94-1.00) and $\geq$ grade 3 events were also non-significantly different (RR (95%CI): 0.91 (0.81-1.01)). The number of adverse events leading to death, however, was significantly higher in the placebo group (RR (95%CI): 0.72 (0.54-0.95). According to Parker (2018) two deaths were possibly related to treatment: one patient who received two injections died of myocardial infarction or bowel ischemia at 8w after the first injection, and one patient who received one injection died of general health deterioration and multiple organ failure at 4w after the injection.

3. *Costs*
Not reported.

4. *Quality of life*

ALSYMPCA assessed quality of life with the FACT-P scale (0-156 with higher scores indicating better quality of life).

The study reported a mean reduction at 16 weeks follow up compared to baseline of 2.6 points in the treatment group and 6.8 points in the placebo group, which are both not clinically significant. An increase of ≥ 10 points was regarded as a meaningful change. In the intervention group, 25% had a meaningful change versus 16% of the placebo group. This result was statistically significant in favour of the intervention but not clinically different (≥ 10 points).

Table 15 Change in Quality of life at 16 weeks as reported in ALSYMPCA

	ALSYMPCA		Pooled results
	Radium-223 (n=614)	Placebo (n=307)	HR (95%CI)
Quality of life measured with FACT-P	-2.7 25% ≥ 10 points change	-6.8 16% ≥ 10 points change	Not reported, p=0.006

Sources: Parker, 2013

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from RCTs and therefore starts at level 'high'.

The level of evidence regarding the outcome measure **survival** was downgraded by one level because of risk of bias (no clear reporting of the median follow up time at the first and second interim analysis and no clear reporting of long term survival outcome measures).

The level of evidence regarding the outcome measure **toxicity** was not further downgraded.

The outcome **costs** was not assessed by the included studies.

- 5 The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by one level because of unclear outcome measure reporting (effect measures are missing).

Conclusions

10 1. Survival

Moderate GRADE	Radioligand therapy versus placebo probably results in an increased survival (overall survival, progression free survival and death related to prostate cancer) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018</i>
-----------------------	---

2. Toxicity

High GRADE	Radioligand therapy versus placebo results in comparable adverse events of any grade in patients with mCRPC. <i>Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018</i>
-------------------	--

3. Costs

No GRADE	The outcome costs was not assessed by the included studies.
-----------------	--

15

4. Quality of life

Moderate GRADE	Radioligand therapy versus placebo probably results in a not clinically relevant change in quality of life at follow up compared to baseline in patients with mCRPC. <i>Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018</i>
-----------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Indien er sprake is van een biochemische of radiologische progressie onder
testosteronverlagende therapie, dan dient aangetoond te worden of er sprake is van CRPC
naar de geldende criteria. Een belangrijk discussiepunt is de beste timing van de start van
een volgende palliatieve behandeling en de keuze van de meest aangewezen therapie. De
beschikbaarheid van gerandomiseerde studies die een keuze voor een volgende behandeling
onderbouwen zijn zeer beperkt. Bespreking binnen het multidisciplinaire team is nu een
vereiste. Een aanvullende behandeling met een klassieke androgeen receptor blokker zoals
bicalutamide wordt als obsoleet beschouwd.

nmCRPC is een nieuwe entiteit en wordt gedefinieerd als een oplopend serum PSA bij een
patiënt met een adequaat onderdrukt serum testosteron, terwijl er middels een CT van
thorax en abdomen en skeletscan, geen metastasen aantoonbaar zijn. Er zijn drie redenen
waarom deze nieuwe indicatie niet of nauwelijks van belang is voor de Nederlandse praktijk.
Ten eerste zijn Nederlandse urologen en radiotherapeuten behoudend met het starten van
testosteron-deprivatie en zetten deze veelal pas in op het moment dat er metastasen zijn
aantoonbaar. Ten tweede is in Nederland de PSMA-PET scan breed beschikbaar. Een studie
heeft aangetoond dat meer dan 90% van de patiënten die voldoen aan de criteria voor
nmCRPC, op PSMA PET scan wel aantoonbare metastasen hebben en 55% afstand
metastasen (M1) (Fendler, 2019). Hierdoor komt de entiteit nmCRPC nauwelijks voor in
Nederland. Een derde punt van reserve is dat de studies metastasen-vrije overleving als
primair eindpunt hadden. Hierdoor konden deze middelen niet volgens PASKWIL criteria
worden beoordeeld.

Bij patiënten met een mCRPC kan er feitelijk voor drie verschillende klassen behandelingen
gekozen worden, namelijk een behandeling met chemotherapie (docetaxel, cabazitaxel), een
behandeling met hormonale middelen (abiraterone of enzalutamide), of een behandeling
met radionucliden (radium-223). Al deze behandelingen worden vergoed, zijn beschikbaar
en er is een wisselende hoeveelheid ervaring mee.

Abiraterone en enzalutamide zijn geregistreerd voor behandeling van patiënten met een
asymptotisch of gering symptomatisch mCRPC. Er zijn geen gegevens wat de optimale
keuze is tussen deze twee middelen. Ook radium-223 kan gegeven worden in eerstelijns
behandeling, aangezien latere behandeling met chemotherapie nog steeds mogelijk is,
omdat invloed op beenmergfunctie minimaal is. Echter, in 2018 heeft PRAC, de
geneesmiddelen veiligheidscommissie van EMA, geadviseerd dat radium-223 gebruik
beperkt moet worden tot patiënten die tenminste twee eerdere behandelingen hebben
gehad en patiënten voor wie geen andere behandelopties meer zijn. Dit naar aanleiding van
de ERA223 studie waarin een hoger percentage fractures en sterfte werd gevonden in de
met radium-223 en abiraterone behandelde studiearm.

Verschillen in bijwerkingen, geneesmiddeleninteracties en co morbiditeit kunnen een rol
spelen bij de keuze tussen de beschikbare middelen. Het lijkt voor de hand te liggen om bij
een fitte patiënt en een uitgebreide ziekte met een agressief beloop, primair te kiezen voor
chemotherapie. Daarbij moet meegewogen worden dat het niet zeker is of in een latere fase
van het ziekte beloop patiënten nog fit genoeg zijn voor chemotherapie.

De voorkeur van de patiënt moet bij het vaststellen van het behandelbeleid zeker gewicht in
de schaal leggen. Het is vaak behulpzaam om met een patiënt niet alleen de verschillende
behandelingsmethoden te bespreken, maar ook uit te leggen dat de beste resultaten bereikt
worden als een patiënt uiteindelijk met middelen uit alle drie deze methoden behandeld
wordt. Een eerste keuze voor een bepaalde behandeling sluit latere behandeling met andere

middelen niet uit en er zijn ook geen harde aanwijzingen dat een eerste keuze automatisch latere keuzen onmogelijk maakt.

Patiënten met bij diagnose gemetastaseerde ziekte worden veelal in het vroege, hormoon gevoelige stadium met chemotherapie of een ARSI behandeld, direct na het starten van een primaire hormonale behandeling (androgeen deprivatie therapie). Er zijn geen gegevens over de optimale behandelkeuze indien er na deze vroege behandeling progressie optreedt (er mCRPC wordt vastgesteld) en er een indicatie bestaat voor een vervolgbehandeling. Het lijkt het beste deze vragen bij een langdurig therapievrij interval te benaderen alsof er een eerstelijns keuze gemaakt moet worden, terwijl er bij progressie onder therapie of een heel kort therapievrij interval een “tweedelijns keuze” gemaakt moet worden. In het bepalen van de sequentie van de behandelingen is te adviseren de verschillende klassen middelen te alternen. Dit geldt in het bijzonder voor de ARSI's abiraterone en enzalutamide. Deze middelen kennen een belangrijke kruisresistentie en de kans op een repons op een tweede ARSI, direct na progressie op een eerste ARSI is minimaal (Khalaf, 2019).

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

Op het moment van schrijven van de richtlijn, zijn er vier eerste lijn behandelopties voor patiënten met progressief mCRPC en een indicatie en mogelijkheid voor een behandeling (docetaxel, abiraterone, enzalutamide en radium-223). Alle vier behandel mogelijkheden hebben een vergelijkbaar overlevingsvoordeel laten zien als eerste lijn behandeling. Daarnaast hebben meerdere secundaire eindpunten in de studies, waaronder kwaliteit van leven, een gunstig effect laten zien van deze middelen. De bewijskracht van de studies naar een meerwaarde van de middelen is sterk. Er zitten echter belangrijke verschillen in de kwaliteit en bewijskracht van de studies wat betreft secundaire eindpunten. Daarmee zijn docetaxel en de twee ARSI's te overwegen als eerste lijn mCRPC behandeling. Ook voor radium-223 is aangetoond dat deze een waarde heeft als eerste lijn behandeling, echter dit op basis van een subgroep analyse. Bovendien heeft de EMA geadviseerd deze behandeling niet als eerste lijn mCRPC therapie toe te passen. Een algemeen voorbehoud bij de conclusies van de studies is dat deze inmiddels ouder zijn en patiënten in cross-over niet met een van de nieuwere therapieën zijn behandeld. Daarnaast zijn er weinig gegevens waarop de voorkeur voor een eerste lijn behandeloptie, boven een ander, gebaseerd kan zijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De behandeling van mCRPC is palliatief. De genoemde middelen hebben alle bijwerkingen en de overlevingswinst die met de middelen mediaan wordt bereikt, is beperkt. Daarmee is kwaliteit van leven van de patiënt belangrijk om in de beslissingen mee te nemen. Een belangrijk aspect hiervan is dat de voorkeur van de patiënt, na verkrijgen van complete informatie, zwaar weegt in de beslissing. Deze dient te worden geïncorporeerd in de medische overwegingen wat betreft of, en met welk middel, patiënt als eerste lijn mCRPC therapie zal worden behandeld. Aangezien de overlevingswinsten, maar ook de voordelen op secundaire eindpunten van de verschillende middelen elkaar niet veel ontlopen, tellen intensiteit van de behandeling en te verwachten bijwerkingen zwaar in de keuze voor een eerste lijn behandeling. Zo kan een relatief jonge patiënt, met weinig comorbiditeit, docetaxel als eerste lijn behandeling kiezen en daarmee alle vervolgopties openhouden, terwijl een oudere patiënt met veel comorbiditeit, afziet van chemotherapie en een ARSI prefereert.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn grote verschillen in de prijs tussen de eerste lijn mCRPC behandelopties. Op het moment van schrijven van deze richtlijn, zijn docetaxel en abiraterone behandeling veruit het goedkoopste. Het is een maatschappelijke discussie of deze verschillen in kosten de veelal beperkte overlevingswinst rechtvaardigen. Het is ook een plicht voor de behandelaar, om deze middelen alleen voor te schrijven binnen de indicatie en kritisch te blijven op de werkzaamheid en de behandeling niet onnodig lang voort te zetten. Per september 2022 is het patent op abiraterone vervallen en zijn er meerdere aanbieders van een generiek product. Daarmee is abiraterone op dit moment de goedkoopste behandeloptie. Daarom, is het vanuit het perspectief van maatschappelijke verantwoordelijkheid wenselijk om te kiezen voor abiraterone wanneer een ARSI geïndiceerd is, als er medisch-inhoudelijk geen argumenten zijn om voor enzalutamide te kiezen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De genoemde middelen vallen onder vergoede zorg en zijn voorbehouden aan behandelaars die geschoold zijn om te werken met deze middelen en patiënten categorie. Er zijn geen bijzondere omstandigheden nodig voor behandeling met docetaxel en ARSI's en worden door alle oncologische centra aangeboden in Nederland. Daarmee zijn deze behandelingen breed beschikbaar. Uitzondering hierop is radium-223, welke alleen kan worden toegediend door centra met een afdeling nucleaire geneeskunde met de vereiste vergunningen.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

- 1 Wat is de plaats van 'androgen receptor signaling inhibitors' (**ARSI**) als aanvullende behandeloptie bij ADT?

- a. Bij patiënten met niet-gemetastaseerde CRPC

nmCRPC is een in Nederland weinig voorkomende entiteit. Daarnaast hadden de studies niet overall survival als primair eindpunt. Daarmee is het advies om patiënten te vervolgen tot aantoonbare metastasen (CT, skelet scan) en dan vervolgbehandeling te overwegen.

- b. Bij patiënten met gemetastaseerde CRPC

Voor patiënten met gemetastaseerd CRPC en een indicatie voor een vervolgbehandeling is een ARSI een van de behandelopties. De aangetoonde overlevingswinst van deze middelen is vergelijkbaar met die van docetaxel. De keuze zal veelal op een ARSI vallen, wanneer een patiënt in het hormoongevoelige stadium met docetaxel is behandeld. Abiraterone en enzalutamide hebben een vergelijkbare overlevingswinst laten zien. Keuze voor abiraterone of enzalutamide kan worden gebaseerd op het bijwerkingen profiel of de combinatie van abiraterone met prednison wenselijk is. Daarnaast zijn de lage kosten van abiraterone ook een belangrijk argument om voor dit middel te kiezen.

1. Wat is de plaats van **chemotherapie** als aanvullende behandeloptie bij ADT?

5

Docetaxel chemotherapie heeft als eerste lijn behandeling een gelijke overlevingswinst laten zien als abiraterone en enzalutamide. Docetaxel is een intensievere behandeling dan ARSI, wat betreft ziekenhuisbezoeken en bijwerkingen. Toch zal de keuze op docetaxel vallen, wanneer een patiënt eerder met een ARSI is behandeld in het hormoongevoelige stadium. Daarnaast wordt gekozen voor docetaxel wanneer de ziekte een snel en agressief beloop heeft. Er is echter geen bewijs dat docetaxel in deze patiënten effectiever is of sneller werkt dan de ARSI's.

10

2. Wat is de plaats van **radioligand therapie** als aanvullende behandeloptie bij ADT?

15

Effectiviteit van radium-223 als eerste lijn behandeling van mCRPC is aangetoond in een subgroep analyse. Hiermee is de bewijslast van effectiviteit als eerste lijn behandeling minder dan van de andere opties. Daarnaast zijn er door de geneesmiddelenveiligheidscommissie van de EMA, adviezen uitgegaan voor plaatsbepaling van dit middel binnen de behandelopties voor mCRPC. Radium-223 wordt geadviseerd in te zetten als derde lijn behandeling en in de eerste lijn alleen voor patiënten voor wie geen verdere behandelopties meer zijn.

20

Zet de testosterononderdrukking voort bij patiënten die voldoen aan de criteria voor nmCRPC met een oplopend PSA. Geef geen aanvullende behandeling.

Overweeg om een PSMA PET scan te maken om metastasen aan te tonen.

Indien er hiermee beperkte metastasen worden aangetoond, overweeg een verder expectatief beleid.

Start een vervolgbehandeling wanneer metastasen aangetoond zijn middels CT- en skeletscan.

Geef bij een progressief mCRPC bij een patiënt die 'chemo-fit' is, docetaxel 75 mg/m² plus prednison 5 mg bid iedere 3 weken maximaal 10 kuren.

Overweeg als behandeloptie voor behandeling van asymptomatisch of licht symptomatisch mCRPC - abiraterone 1000 mg plus prednison 5 mg bid of enzalutamide 160 mg.

Geef bij patiënten met een progressief mCRPC die niet 'chemo-fit' zijn of om andere redenen niet aan chemotherapie toekomen: abiraterone 1000 mg plus prednison 5 mg bid of enzalutamide 160 mg. Overweeg radium-223 (6 injecties gegeven met intervallen van 4 weken) bij beperkte lymfekliermetastasering en afwezigheid van viscerale metastasen en contra-indicaties voor ARSI en chemotherapie.

Bespreek de patiënt in een MDO.

Bespreek de keuze van de therapie en de beste timing van het starten van de therapie met de patiënt.

25

Kennislacunes

De belangrijkste kennislacune is onderbouwing van de selectie van een eerste lijn mCRPC behandeling. Er zijn geen gerandomiseerde studies die een keuze kunnen onderbouwen. Verschillen tussen de studies die een meerwaarde van de eerste lijn opties hebben

aangetoond, bijwerkingen profiel en patiënten voorkeur, zullen een keuze moeten ondersteunen. Bovendien zijn de studies naar eerste lijn behandelingen voor mCRPC patiënten ouder en zijn er geen patiënten in deze studies geïnccludeerd die intensiever zijn behandeld in het hormoon gevoelige stadium dan met testosteron verlagend alleen.

5 De behandeling in de tweede lijn is onder andere afhankelijk van wat er in de eerste lijn aan therapie is ingezet. Er zijn weinig studies van hoge kwaliteit die deze sequentievraag hebben onderzocht.

10 Literatuur

- Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, Fizazi K, Logothetis CJ, Rathkopf D, Smith MR, Mainwaring PN, Hao Y, Griffin T, Li S, Meyers ML, Molina A, Cleeland C. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Nov;14(12):1193-9.
- 15 Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33
- 20 Di Nunno V, Mollica V, Santoni M, Gatto L, Schiavina R, Fiorentino M, Brunocilla E, Ardizzoni A, Massari F. New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Genitourin Cancer.* 2019 Oct;17(5):e871-e877
- 25 Fendler, Wolfgang P., et al. "Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Disease Burden by PSMA-PET in nmCRPC." *Clinical Cancer Research* 25.24 (2019): 7448-7454.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR; ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1235-1246.
- 30 Hird AE, Magee DE, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Goldberg H, Klotz L, Fleshner N, Satkunasivam R, Klaassen Z, Wallis CJD. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2020 Oct;18(5):343-350.
- 35 Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1397-406.
- 40 Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoshik A, Sternberg CN. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.
- 45 Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, Zulfiqar M, Sunderland K, Azad AA, Kollmannsberger CK, Eigel BJ, Noonan K, Wadhwa D, Attwell A, Keith B, Ellard SL, Le L, Gleave ME, Wyatt AW, Chi KN. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate
- 50

- cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1730-1739.
- 5 Lloria Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, Higano CS, Noonberg S, Holmstrom S, Mansbach H, Perabo FG, Phung D, Ivanescu C, Skaltsa K, Beer TM, Tombal B. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):509-21.
- 10 Morris MJ, Molina A, Small EJ, de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, de Souza P, Kantoff PW, Higano CS, Li J, Kheoh T, Larson SM, Matheny SL, Naini V, Burzykowski T, Griffin TW, Scher HI, Ryan CJ. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. *J Clin Oncol.* 2015 Apr 20;33(12):1356-63.
- 15 Nome R, Hernes E, Bogsrud TV, Bjørø T, Fosså SD. Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. *Scand J Urol.* 2015 Jun;49(3):211-7.
- 20 Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23.
- 25 Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Bruland ØS, Petrenciuc O, Staudacher K, Li R, Nilsson S. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol.* 2018 Mar;73(3):427-435.
- 30 Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, Fizazi K, Mulders PF, Mainwaring P, Hainsworth JD, Beer TM, North S, Fradet Y, Van Poppel H, Carles J, Flaig TW, Efsthathiou E, Yu EY, Higano CS, Taplin ME, Griffin TW, Todd MB, Yu MK, Park YC, Kheoh T, Small EJ, Scher HI, Molina A, Ryan CJ, Saad F. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol.* 2014 Nov;66(5):815-25.
- 35 Rodriguez-Vida A, Rodríguez-Alonso A, Useros-Rodríguez E, et al. Impact of New Systemic Therapies in Overall Survival in Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2022;20(2):197.e1-197.e10.
- 40 Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):138-48
- 45 Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus
- 50

- prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):152-60.
- 5 Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland ØS, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):738-46.
- 10 Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Vogelzang NJ, Bruland Ø, Kobina S, Wilhelm S, Xu L, Shan M, Kattan MW, Parker C. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1090-1097.
- 15 Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Zhang K, Lopez-Gitlitz A, Smith MR. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1813-1820.
- 20 Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ; SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1408-1418.
- 25 Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Brookman-May SD, Li S, Zhang K, Rooney B, Lopez-Gitlitz A, Small EJ. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021 Jan;79(1):150-158.
- 30 Sopeña Sutil R, Silva Ruiz J, Garcia Gomez B, Romero-Otero J, Garcia-Gonzalez L, Duarte Ojeda JM, de Velasco G, Castellano Gauna D, Rodriguez Antolin A. Seizures and Neuropsychiatric Toxicity in Patients with Non-Metastatic CRPC Treated with New Antiandrogens: Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Res Treat.* 2021;44(4):154-163.
- 35 Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, Ferreira U, Efsthathiou E, Madziarska K, Kolinsky MP, Cubero DIG, Noerby B, Zohren F, Lin X, Modelska K, Sugg J, Steinberg J, Hussain M; PROSPER Investigators. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2197-2206.
- 40 Tombal B, Sternberg CN, Hussain M, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of the efficacy of enzalutamide versus apalutamide for the treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *ESMO Open.* 2022;7(3):100510.
- 45 Wenzel M, Nocera L, Collà Ruvolo C, et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis [published correction appears in *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023 Mar 10;]. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(2):139-148.

Bijlagen bij module Eerstelijnsbehandeling van CRPC

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld voor deze module.

5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 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
Voorstel tot actief formuleren van aanbevelingen: Zet de testosterononderdrukking voort bij patiënten die voldoen aan de criteria voor nmCRPC met een oplopend PSA. Geef geen aanvullende behandeling. Overweeg om een PSMA PET scan te maken om metastasen aan te tonen. Indien er hiermee beperkte metastasen worden aangetoond, overweeg een verder expectatief beleid. Start een vervolgbehandeling wanneer metastasen aangetoond zijn middels CT- en skeletscan.	<1 jaar	Onduidelijk, waarschijnlijk geen noemenswaardig effect	Kennis van richtlijn module Beschikbaarheid PSMA-PET scan	Geen Kennis van richtlijn module	Verspreiding richtlijn	NVU en andere autoriserende verenigingen	
Geef bij een progressief mCRPC bij een patiënt die 'chemo-fit' is, docetaxel 75 mg/m ² plus prednison 5 mg bid iedere 3 weken maximaal 10 kuren. Overweeg als behandeloptie voor behandeling van asymptomatisch of licht symptomatisch mCRPC - abiraterone 1000 mg plus prednison 5 mg bid of enzalutamide 160 mg.	<1 jaar	Onduidelijk, waarschijnlijk geen noemenswaardig effect	Kennis van richtlijn module Beschikbaarheid PSMA-PET scan	Geen Kennis van richtlijn module	Verspreiding richtlijn	NVU en andere autoriserende verenigingen	

Geef bij patiënten met een progressief mCRPC die niet 'chemo-fit' zijn of om andere redenen niet aan chemotherapie toekomen: abiraterone 1000 mg plus prednison 5 mg bid of enzalutamide 160 mg. Overweeg radium-223 (6 injecties gegeven met intervallen van 4 weken) bij beperkte lymfekliermetastaserings en afwezigheid van viscerale metastasen en contra-indicaties voor ARSI en chemotherapie.	<1 jaar	Onduidelijk, waarschijnlijk geen noemen swaardig effect	Kennis van richtlijn module Beschikbaarheid PSMA-PET scan	Geen Kennis van richtlijn module	Verspreiding richtlijn	NVU en andere autoriserende verenigingen	
Bespreek de patiënt in een MDO. Bespreek de keuze van de therapie en de beste timing van het starten van de therapie met de patiënt.	<1 jaar	Onduidelijk, waarschijnlijk geen noemen swaardig effect	Kennis van richtlijn module Beschikbaarheid PSMA-PET scan	Geen Kennis van richtlijn module	Verspreiding richtlijn	NVU en andere autoriserende verenigingen	

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, etc.

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 kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

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 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.

...

Evidence tables

1a ARSI nmCRPC

5 Research question: What is the effect of ARSI + ADT versus ADT alone in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
ARAMIS Publication: Fizazi, 2019	Type of study: RCT Setting and country: 409 centers in 36 countries worldwide Funding and conflicts of interest: Funded by Bayer HealthCare and Orion Pharma. Authors were funded by the sponsor.	<u>Inclusion criteria:</u> - ≥ 18 y/o - castration-resistant prostate cancer (CRPC) (confirmed histology and cytologically) - baseline PSA $>2\text{ng/mm}$ - PSA doubling $<10\text{months}$ - ECOG 0-1 (out of 5) - no metastases at baseline radionuclide body scan - pelvic lymph nodes $<1\text{cm}$ was allowed <u>Exclusion criteria:</u> - patients with	Describe intervention (treatment/procedure/test): Darolutamide 600mg twice daily with food.	Describe control (treatment/procedure/test): Placebo twice daily with food.	<u>Length of follow-up:</u> 17.9 months. <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: no losses to follow up Control: no losses to follow up. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 1 incomplete outcome data Reasons: no data of one person on adverse events. Control: no incomplete outcome data.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Survival</u> <i>Interim analysis</i> <u>1.1 Overall survival</u> I: 877/955 (91,8%) C: 496/554 (89,5%) HR (95%CI): 0.71 (0.50 to 0.99), $P=0.045$ <u>1.2 Metastases free survival</u> I: 40.4 months C: 18.4 months HR (95%CI): 0.41 (0.34 to 0.50), $P<0.001$ <u>1.3 Progression free survival</u> I: 33.2 months C: 7.3 months HR (95%CI): 0.13 (0.11 to 0.16), $P<0.001$	Authors conclusion: "Clear benefit for darolutamide compared to placebo for metastasis-free survival. No clinically relevant difference in safety data, quality of life outcomes were similar."

		detectable metastases or history of metastases - previous seizures or conditions predisposing to seizures <u>N total at baseline:</u> Intervention: 955 Control: 554 <u>Important prognostic factors:</u> Well balanced because of randomization				<i>Long term analysis</i> <u>1.4 Death related to prostate cancer (long term)</u> Not reported <u>1.5 Overall survival (long term)</u> Not reported <u>2. Toxicity</u> <i>Interim analysis</i> <u>Adverse event, grade 3-4</u> I: 236 (24.7) C: 108 (19.5) RR (95%CI): 1.31 (1.18 to 1.45) <i>Long term analysis</i> <u>2.2 Long term adverse events</u> No long term follow up performed. <u>3. Costs</u> Not reported <u>4. Quality of life</u> <i>Measured with FACT-P at 16w follow up. Higher scores indicate a</i>	
--	--	---	--	--	--	--	--

						<i>better health-related quality of life, ranging from 1–156; a positive difference favours darolutamide.</i> I: 112.9 (111.8 to 114.0) C: 111.6 (110.5 to 112.7) MD (95%CI): 1.3 (0.4 to 2.1) Minimal important difference: 10.	
PROSPER Publications: Hussain, 2018 and Sternberg 2020	Type of study: RCT Setting and country: 300 sites in 32 countries worldwide Funding and conflicts of interest: Funded by Pfizer and Astellas Pharma. Authors were funded by the sponsor for editorial assistance. The authors made agreements	<u>Inclusion criteria:</u> - ≥ 18 y/o - CRPC (confirmed pathologically) - rising PSA despite castration-associated testosterone levels - ADT + gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist or bilateral orchiectomy - 3 rising PSA levels 1w apart - baseline PSA >2ng/ml	Describe intervention (treatment/procedure/test): Enzalutamide (at a dose of 160 mg) once daily.	Describe intervention (treatment/procedure/test): Placebo once daily.	<u>Length of follow-up:</u> 23 months (median) until first interim analysis. <u>Loss-to-follow-up:</u> No losses to follow up reported. <u>Incomplete outcome data:</u> I: 3 for outcome adverse events C: 3 for outcome adverse events Reasons: not reported.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Survival</u> <i>Interim analysis</i> <u>1.1 Overall survival</u> I: 830/933 (89%) C: 402/468 (87%) HR (95%CI): 0.80 (0.58 to 1.09), p=0.15 (Hussain, 2018) <u>1.2 Metastases free survival</u> I: 36.6 months C: 14.7 months HR (95%CI): 0.29 (0.24 to 0.35), p<0.001 (Hussain, 2018)	Authors conclusion: Hussain (2018): <i>Enzalutamide treatment resulted in a significant delay in the development of metastases, and increase in overall survival, without difference in quality of life. Adverse events were more common in the treatment group.</i> Sternberg (2021): <i>Enzalutamide treatment is associated with more adverse events, especially cardiovascular events, although median treatment time was longer (33.9 months vs. 14.2 months) and</i>

	with the sponsor regarding data confidentiality.	- PSA doubling time <10months - Eastern Cooperative Oncology Group performance-status score of 0 or 1 <u>Exclusion criteria:</u> - previous metastatic disease on CT or MRI or bone scanning - suspected brain metastases, active leptomeningeal disease or history of seizures <u>N total at baseline:</u> Intervention: 933 Control: 468 <u>Important prognostic factors:</u> Well balanced				<u>1.3 Progression free survival</u> I: 37.2 months C: 3.9 months HR (95%CI): 0.07 (0.05 to 0.08), p<0.001 (Hussain, 2018) <i>Long term analysis</i> <u>1.4 Death related to prostate cancer</u> I: 178 (19%) C: 42 (9%) HR (95%CI): 0.81 (0.72 to 0.91) (Sternberg, 2021) <u>1.5 Overall survival (long term)</u> <i>No. of persons still alive</i> I: 645/933 (69.1%) C: 290/468 (62.0%) HR (95%CI): (Sternberg, 2021) <i>Median months survival.</i> I: 67.0 months (64.0–NR) C: 56.3 months (54.4–63.0) HR (95%CI): 0.73 (0.61 to 0.89) (Sternberg, 2021) <u>2. Toxicity</u>	<i>cardiovascular events are common in the group of men older than 70 years old. Enzalutamide treatment leads to a significantly longer overall survival and adverse rate event is similar to the reported safety profile of the medicine.</i>
--	--	--	--	--	--	--	---

		because of randomization.				<i>Interim analysis</i> <u>Adverse event, grade 3-4</u> I: 292 (31) C: 109 (23) RR (95%CI): 1.34 (1.11 to 1.62) (Hussain, 2018) <i>Long term analysis</i> <u>Adverse event, grade 3-4, long term</u> I: 446 (48) C: 126 (27) RR (95%CI): 1.77 (1.50 to 2.08) (Sternberg, 2021) <u>3. Costs</u> Not reported <u>4. Quality of life</u> <i>"Scores on the Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate (FACT-P) scale range from 0 to 156, with higher scores indicating more favourable health-related quality of life. Degradation in the FACT-P score was defined as a decrease</i>	
--	--	---------------------------	--	--	--	--	--

						<i>of at least 10 points from baseline in the global score for each patient."</i> I: 11.1 months until degradation C: 11.1 months until degradation RR (95%CI): comparable degradation time	
SPARTAN Publications: Smith 2018, Small 2019 and Smith 2021	Type of study: RCT Setting and country: 332 centers in 26 countries worldwide Funding and conflicts of interest: funded by Janssen Research and Development. Authors were funded by the sponsor for editorial assistance. The authors made agreements with the sponsor	<u>Inclusion criteria:</u> - ≥ 18 y/o - CRPC (confirmed histology and cytologically) - high risk for development of metastasis - PSA doubling time <10months during continuous ADT - continuing ADT during trial <u>Exclusion criteria:</u> - Distant bone metastases at scan - Local or	Describe intervention (treatment/procedure/test): Apalutamide (240 mg per day) taken orally daily, until protocol defined progression, adverse events or withdrawal of consent occurred.	Describe control (treatment/procedure/test): Placebo (matched) until protocol defined progression, adverse events or withdrawal of consent occurred.	<u>Length of follow-up:</u> 20.3 months (median) until first interim analysis. <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 3 Control: 3 Reasons: 6 patients underwent randomization but never received treatment or placebo. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 3 on outcome adverse events Control: 3 on outcome adverse events Reasons: 6 patients underwent randomization but never received	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Survival</u> <i>Interim analysis</i> <u>1.1 Overall survival</u> I: 628/806 (78%) C: 294/401 (73%) HR (95%CI): 0.76 (0.60 to 0.96), P=0.0197 (Small, 2019) <u>1.2 Metastases free survival</u> I: 40.5 months C: 16.2 months HR (95%CI): 0.27 (0.22 to 0.34), p<0.001 (Smith, 2018) <u>1.3 Progression free survival</u>	Authors conclusion: Smith (2018): <i>Survival was significantly longer with apalutamide than with placebo in patients with nmCRPC.</i> Small (2019): <i>Apalutamide may prolong survival in patients with high-risk nmCRPC.</i> Smith (2021): <i>Apalutamide improves overall survival and lengthens time before initiation of cytotoxic chemotherapy in patients with nmCRPC. With longer follow up, safety profile was similar to that shown in earlier studies.</i>

	regarding data confidentiality.	regional nodal disease - Malignant pelvic lymph nodes <2cm from short axis and below aortic bifurcation <u>N total at baseline:</u> Intervention: 806 Control: 401 <u>Important prognostic factors:</u> Well balanced because of randomization			treatment or placebo. These patients are not known for the outcome adverse events, but are included in the analysis about survival.	I: 40.5 months C: 14.7 months HR (95%CI): 0.29 (0.24 to 0.36), p<0.001 (Smith, 2018) <i>Long term analysis</i> <u>1.4 Death related to prostate cancer (long term)</u> Not reported <u>1.5 Overall survival (long term)</u> <i>No. of persons still alive</i> I: 532/806 (66%) C: 247/401 (62%) HR (95%): 0.78 (0.64 to 0.96), p = 0.016 (Smith, 2021) <i>No. of months median survival</i> I: 73.9 C: 59.9 HR (95%): 0.78 (0.64 to 0.96), p = 0.016 (Smith, 2021) <u>2. Toxicity</u> <i>Interim analysis</i> <u>Adverse event, grade 3-4</u> I: 362 (45.1)	
--	---------------------------------	--	--	--	--	--	--

						C: 136 (34.2) RR (95%CI): 1.32 (1.13 to 1.54) (Smith, 2018) <i>Long term analysis</i> <u>Adverse event, grade 3-4</u> I: 449 (56) C: 145 (36) RR (95%CI): 1.53 (1.33 to 1.77) (Smith, 2021) <u>3. Costs</u> Not reported <u>4. Quality of life</u> <i>Scores on the Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate (FACT-P) questionnaire range from 0 to 156, with higher scores indicating more favourable health-related quality of life.</i> I: -0.99±0.98 C: -3.29±1.97 HR (95%CI): not estimated. Both groups did not differ clinically significant from baseline. (Smith, 2018)	
--	--	--	--	--	--	--	--

1b ARSI mCRPC

Research question: What is the effect of ARSI + ADT versus ADT alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
COU-AA-302 <i>Publications: Basch, 2013; Morris, 2015; Rathkopf, 2014; Ryan, 2013 and Ryan, 2015</i>	Type of study: RCT Setting and country: 151 centers in 12 countries Funding and conflicts of interest: data assessors were independent. Source of funding was Ortho Biotech Oncology Research & Development (unit of Cougar Biotechnology).	<u>Inclusion criteria:</u> - age >18yo, - metastatic, histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the prostate - previous ADT therapy - furthermore see article Ryan (2013). <u>Exclusion criteria:</u> - visceral metastases - previous therapy with ketoconazole lasting more than 7 days <u>N total at baseline:</u> Intervention: 546 Control: 542 <u>Important</u>	Describe intervention (treatment/procedure/test): Abiraterone at a dose of 1 g (administered as four 250-mg tablets) + prednisone 5 mg orally twice daily	Describe control (treatment/procedure/test): four placebo tablets once daily at least 1 hour before and 2 hours after a meal + prednisone 5 mg orally twice daily	<u>Length of follow-up:</u> <i>bone scanning were performed every 8 weeks during the first 24 weeks and every 12 weeks thereafter. Patient-reported outcomes were assessed at baseline and at every visit with the use of the BPISF. FACT-P questionnaires were completed every third visit. The median follow-up duration for all patients was 22.2 months (Ryan, 2013). Long term median follow up of 49.2 months (Ryan, 2015).</i> <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention, N (%): 4	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Survival</u> <i>Interim analysis</i> <u>1.1 Overall survival</u> <i>Number of deaths regardless of cause during trial period.</i> I: 147 deaths C: 186 deaths HR (95%CI): 0.75 (0.61-0.93) (Morris, 2015) <u>1.2 Progression free survival</u> <i>Time from random assignment until first occurrence of progression by bone scan at median follow up of 27 months.</i> I: 16.5 months C: 8.3 months HR (95%CI): 0.53 (0.45-0.62) (Beer, 2014 and	<u>Authors' conclusion:</u> <i>"In summary, the results show benefit from the use of abiraterone in patients with asymptomatic or mildly symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer who have not received previous chemotherapy. These findings include increased rates of radiographic progression-free survival and overall survival, as well as clinically meaningful secondary end points, such as delays in the use of opiates for pain and chemotherapy and patient-reported outcomes related to health-related quality of life."</i>

		<u>prognostic factors:</u> Groups were comparable at baseline.			Reasons (describe): did not receive study drug. Control, N (%): 2 Reasons (describe): did not receive study drug. <i>These were not included in toxicity analysis, but were included in the survival analysis.</i> <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention, N (%): 0 Control, N (%): 0	Morris, 2015) <i>Long term analysis</i> <u>1.3 Death related to prostate cancer</u> Not reported. <u>1.4 Long term survival</u> <i>Overall death over long term follow up of median 49 months.</i> I: 352/546 (65%) C: 387/542 (71%) HR (95%CI): 0.81 (0.70–0.93) <u>2. Toxicity</u> <i>Interim analysis</i> <u>Adverse event, grade 3-4</u> I: 258 (48) C: 225 (42) RR (95%CI): NR <i>Long term analysis</i> <u>Adverse event, grade 3-4</u> I: 290 (54%) C: 236 (44%) RR (95%CI): NR <u>3. Costs</u> Not reported	
--	--	---	--	--	---	--	--

						<u>4. Quality of life</u> Number of months until a decline of >10 points occurred in FACT-P score I: 12.7 mo. C: 8.3 mo. HR (95%CI): 0.78 (0.66–0.92)	
PREVAIL <i>Publications: Beer, 2014 and Loriot, 2015</i>	Type of study: RCT Setting and country: 180 centers worldwide (exact locations not mentioned) Funding and conflicts of interest: Funded by Medivation and Astellas Pharma. Disclosures found in the Appendix. “Dr. Armstrong reports grant support from Medivation/Astellas, Janssen, Sanofi Aventis, Dendreon, and Bayer during the conduct of the study, and personal fees from Medivation/Astellas, Janssen, Dendreon, Sanofi Aventis, and Bayer outside the	<u>Inclusion criteria:</u> - histologically confirmed adenocarcinoma of the prostate - documented metastases and PSA progression - despite receiving LHRH therapy or orchiectomy with serum level testosterone (<1.73 nmol/L) or less. - Concomitant ADT. - Additional inclusion criteria in article of Beer (2014). <u>Exclusion criteria:</u> - cytotoxic chemotherapy	Describe intervention (treatment/procedure/test): oral enzalutamide (at a dose of 160 mg) once daily	Describe control (treatment/procedure/test): placebo once daily with or without food	<u>Length of follow-up:</u> Imaging was performed at the time of screening, at weeks 9, 17, and 25, and every 12 weeks thereafter. Total follow up was median 12 months for radiographic progression and median 22 months for overall survival outcomes. <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention, N (%): 1 Reasons (describe): lost to follow up. Control, N (%): 0	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Survival</u> Interim analysis <u>1.1 Overall survival</u> Number of deaths regardless of cause during trial period. I: 241/872 (28%) C: 299/845 (35%) HR (95%CI): 0.71 (0.60-0.84) <u>1.2 Progression free survival</u> Rate of radiographic progression at 12 months follow up. I: 65% C: 14% HR (95%CI): 0.19 (0.15-0.23)	<u>Authors’ conclusion:</u> <i>“In conclusion, in men with minimally symptomatic or asymptomatic metastatic prostate cancer who had not received chemotherapy, enzalutamide, an oral therapy with an excellent side-effect profile, significantly delayed radiographic disease progression or death, the need for cytotoxic chemotherapy, and the deterioration in quality of life and significantly improved overall survival.”</i>

	<i>submitted work."</i>	before - visceral metastases - heart failure <u>N total at baseline:</u> Intervention: 832 Control: 801 <u>Important prognostic factors:</u> Groups were comparable at baseline.			<u>Incomplete outcome data:</u> Intervention, N (%): 0 Reasons (describe): all participants except for one lost to follow in the intervention group were included in the safety (toxicity) analysis. Control, N (%): 0 Reasons (describe): all participants were included in safety analysis.	<i>Long term analysis</i> No long term follow up performed. <u>2. Toxicity</u> <i>Interim analysis</i> <u>Adverse event, grade 3-4</u> I: 374 (43) C: 313 (37) RR (95%CI) 1.08 (0.93-1.25) <i>Long term analysis</i> No long term follow up performed. <u>3. Costs</u> Not reported. <u>4. Quality of life</u> <i>Number of months until decline of 10 points or more occurred on FACT-P total score.</i> I: 11.3 mo. C: 5.6 mo. HR (95%CI): 0.63, confidence interval not reported. P<0.001	
--	-------------------------	---	--	--	--	--	--

2 Chemotherapy

No evidence tables.

Research question: What is the effect of radioligand therapy + ADT versus ADT alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
ALSYMPCA <i>Publications: Hoskin, 2014; Nome, 2015; Parker, 2013 and Parker, 2016 & Sartor, 2014 and Sartor, 2017.</i>	Type of study: RCT Setting and country: 136 study centers in 19 countries Funding and conflicts of interest: Funded by Algeta and Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Conflicts of interest and disclosure forms are attached to online version of the article (Parker, 2013). No potential conflicts of interest relevant to this article.	<u>Inclusion criteria:</u> - histologically confirmed, progressive castration-resistant prostate cancer - with two or more bone metastases detected on skeletal scintigraphy - no known visceral metastases - receiving the best standard of care - had received docetaxel - more see article Parker (2013). <u>Exclusion criteria:</u> - received	Describe intervention (treatment/procedure/test): six intravenous injections of radium-223 (at a dose of 50 kBq per kilogram of body weight), administered every four weeks. Randomized 2:1 ratio.	Describe control (treatment/procedure/test): A matching placebo injection, six injections administered every four weeks.	<u>Length of follow-up:</u> 3 years <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention, N (%): 13 (2) Reasons (describe): withdrawal before first injection, not included in safety (toxicity) analysis Control, N (%): 5 (2) Reasons (describe): withdrawal before first injection, not included in safety (toxicity) analysis <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention, N (%): 2 (0.2) Reasons (describe): "Two patients received no treatment and had missing dates of withdrawal."	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Survival</u> <i>Interim analysis</i> <u>1.1 Overall survival</u> <i>The time from randomization until the date of death, regardless of the cause.</i> I: 14.9 mo. C: 11.3 mo. HR (95%CI): 0.70 (0.58-0.83) <u>1.2 Progression free survival</u> <i>Time since randomization until first skeletal event.</i> I: 15.6 mo. C: 9.8 mo. HR (95%CI): 0.66 (0.52-0.83)	<u>Authors' conclusion:</u> <i>"This updated final long-term safety follow-up ALSYMPCA analysis shows that radium-223 is well tolerated in CRPC patients with symptomatic bone metastases, with minimal nonhematologic AEs, a low incidence of myelosuppression with long-term preservation of hematopoietic function, and no new safety signals."</i> (Parker, 2018)

		chemotherapy within the previous 4 weeks - had not recovered from adverse events due to chemotherapy. - more see Parker (2013) <u>N total at baseline:</u> Intervention: 614 Control: 307 <u>Important prognostic factors:</u> Groups comparable at baseline (see Parker, 2013)			Control, N (%): 0	<i>Long term analysis</i> <u>1.3 Death related to prostate cancer</u> Not reported. <u>1.4 Overall survival long term</u> Not reported. <u>2. Toxicity</u> <i>Interim analysis</i> <u>Adverse event, grade 3-4</u> I: 339 (56) C: 188 (62) RR (95%CI): 0.90 (0.81-1.01) <i>Long term analysis</i> <u>Adverse event, grade 3-4</u> I: 350 (58) C: 194 (65) RR (95%CI): 0.91 (0.81-1.01) <u>3. Costs</u> Not reported. <u>4. Quality of life</u> Mean reduction on FACT-P score (0-156 with higher scores	
--	--	--	--	--	--------------------------	---	--

						<i>indicating better QoL) from baseline to 16 week follow up.</i> I: -2.7 C: -6.8 HR (95%CI): not reported, p<0.001	
--	--	--	--	--	--	---	--

Risk of bias tables

1a ARSI nmCRPC

5 Research question: What is the effect of ARSI + ADT versus ADT alone in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)?

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias
ARAMIS Publication: Fizazi, 2019	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	LOW
SPARTAN Publications: Smith 2018, Small 2019 and Smith 2021	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	LOW
PROSPER	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	LOW

Publications: Hussain, 2018 and Sternberg 2020							
--	--	--	--	--	--	--	--

Data derives from systematic review and meta-analysis by Sopeña Sutil e.a. (2021)

1b ARSI mCRPC

5 Research question: What is the effect of ARSI + ADT versus ADT alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)?

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow- up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias
COU-AA-302 Publications: Basch, 2013; Morris, 2015; Rathkopf, 2014; Ryan, 2013 and Ryan, 2015	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	LOW
PREVAIL	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	LOW

Publications: Beer, 2014 and Loriot, 2015							
---	--	--	--	--	--	--	--

N.B. Also based on previous module's assessment in 2016

2 Chemotherapy

No risk of bias tables.

3 Radioligand therapy

Research question: What is the effect of radioligand therapy + ADT versus ADT alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)?

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow- up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias
ALSYMPCA Publications: Hoskin, 2014; Nome, 2015; Parker, 2013 and	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear reporting, results are not reported in table of supplementary	LOW

Parker, 2016 & Sartor, 2014 and Sartor, 2017						table, only in text and the total number of included patients per group for this outcome measure was not reported.	
--	--	--	--	--	--	--	--

N.B. Also based on previous module's assessment in 2016

Table of excluded studies

1. ARSI

Reference	Reason for exclusion
Chi, 2015	Wrong population, patients progressing after abiraterone or enzalutamide.
Chowdhury, 2020	Wrong analysis, matching-adjusted indirect comparison (MAIC) by weighting patients from SPARTAN study to baseline characteristics of PROSPER.
de Bono, 2011 (CIE-BOM literature)	Wrong population, patients progressing after chemotherapy. N.B. COU-AA-301 trial.
Fang, 2017	Wrong comparison, abiraterone and enzalutamide were compared.
Gracia, 2016	Wrong comparison; comparison of hypertension, neurological and psychiatric adverse events on enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone. Only abstract available.
Kang, 2017	Wrong comparison, no control group with ADT, but with placebo or prednisone?
Kumar, 2020	A more recent meta-analysis and more extensive publication is available by Hird (2020).
Meunier, 2021	Wrong population, black population.
Mori, 2020	A more recent version of this meta-analysis is available by Wenzel (2021), however the study by Wenzel did not consider different follow up times. Therefore, the meta-analysis of Hird (2020) was chosen.
Roviello, 2016 "Role of the novel..."	More recent SRs are available. This study uses the trials: AFFIRM, COU-AA-301, COU-AA-302, ELM-PC 4, ELM-PC 5, PREVAIL. The study included both patients naive to chemotherapy and patients progressing after chemotherapy. Subgroup analyses are unclear.
Roviello, 2016 "Incidence and relative..."	Wrong comparison, CYP-17 inhibitors and prednisone versus placebo and prednisone
Roviello, 2020	More recent studies and SRs available. Study uses the JADAD-5-item scale for assessment, while others use the Cochrane tool or GRADE assessment. The more extensive meta-analysis of Hird (2020) was chosen.
Scher, 2012 (CIE-BOM literature)	Wrong population, patients progressing after chemotherapy. N.B. AFFIRM trial.
Ternov, 2021	Wrong comparison, enzalutamide versus AAP for mCRPC.
Wang, 2021	Wrong population, men with mCRPC in real world practice, inclusion of cohort studies with patients with mCRPC. Comparison abiraterone versus enzalutamide
Wenzel, 2021	Wrong analysis. The study is an extension of Mori (2020) and included the most recent publications of SPARTAN and PROSPER, however the study did not analyse for different follow up times between studies. The goal of the study was to compare the three medicines.
Zhang, 2017	Wrong comparison, indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide

2. Chemotherapy

Reference	Reason for exclusion
Berthold, 2008	Wrong comparison: no control group without chemotherapy or ADT alone
de Bono, 2010	Wrong comparison: no control group without chemotherapy, patients progressing after docetaxel treatment
de Bono, 2020	Wrong comparison: no control group without chemotherapy, patients progressing after enzalutamide or abiraterone treatment
Leal, 2019	Wrong comparison: only two studies from 1995/1996 with control arm endocrine therapy only
Petrylak, 2004	Wrong comparison: no control group without chemotherapy or ADT alone
Song, 2018	Wrong comparison: no control arm with ADT only

Tannock, 2004	Wrong comparison: no control group without chemotherapy or ADT alone
2. Radioligand therapy	
Reference	Reason for exclusion
de Bono, 2016 (CIE-BOM)	Wrong population; patients progressing after chemotherapy. N.B. VISION trial.
Dizdarevic, 2020	20 articles about prostate cancer (of which many articles about 1 RCT (ALSYMPCA) and the others about phase I and II studies)
McGann, 2015	
Nilsson, 2007	Wrong population; patients progressing after chemotherapy. N.B. Included in module of 2016.
Nilsson, 2013	Wrong population; patients progressing after chemotherapy. N.B. Included in module of 2016.
Sadaghiani, 2021	Does not comply to PICO
Satapathy, 2021	
Sartor, 2021 (CIE-BOM)	Wrong population; patients progressing after chemotherapy. N.B. VISION trial.
Terrisse, 2020	Control group no ADT. Reports overall survival and symptomatic skeletal event-free survival for alpha-emitting and beta-emitting radio-isotopes.
von Eyben, 2020	No control group with ADT? No RCTs?

Literatuur zoekstrategie

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Prostaatkarcinoom	
Uitgangsvraag: Wat is de plaats van ADT gecombineerd met ARSI of chemotherapie of radioligandtherapie of targeted therapie in vergelijking met alleen ADT in de behandeling van patiënten met hormoon-resistent gemetastaseerd of niet-gemetastaseerd hormoon-resistent prostaatkarcinoom?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 26-07-2021
Periode: >2015	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Linda Niesink	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting en opmerkingen: → Voor deze vraag is gezocht op de elementen hormoon resistent prostaatkarcinoom (in het blauw) en androgeen deprivatie therapie (ADT) of ARSI óf chemotherapie óf radioligandtherapie óf targeted therapy (in het oranje). → de SPARTAN (2018) en PROSPER (2018) studies worden gevonden met de zoekstrategie. → resultaten staan in Rayyan.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 26-07-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT's over androgeen deprivatie therapie (ADT) gecombineerd met ARSI of chemotherapie of radioligandtherapie of targeted therapie bij patiënten met een hormoonresistent (niet-)gemetastaseerd prostaatkarcinoom. De literatuurzoekactie leverde 1.172 unieke treffers op.	

5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	156	143	190
RCTs	690	724	982
Totaal	846	867	1172

Zoekstrategie

Database	Zoektermen		
Embase	No.	Query	Results
	#1	'castration resistant prostate cancer'/exp/mj OR ((castration NEAR/2 resist* NEAR/3 prostat*):ti,ab,kw) OR 'hormone-refractory':ti,ab,kw OR crpc:ti,kw OR mcrpc:ti,kw OR nmcrpc:ti,kw	19381
	#2	'androgen receptor'/exp/mj OR 'androgen receptor signaling inhibit*':ti,kw OR arsi:ti,kw OR 'antiandrogen therap*':ti,kw OR 'abiraterone'/exp/mj OR 'abiraterone acetate'/exp/mj OR abirateron*:ti,kw OR zytiga:ti,ab,kw OR 'enzalutamide'/exp/mj OR 'apalutamide'/exp/mj OR enzalutamid*:ti,kw OR apalutamid*:ti,kw OR xtandi:ti,kw OR 'radioligand therapy'/exp/mj OR radioligand*:ti,kw OR 'radium chloride ra 223'/exp/mj OR ((radium NEAR/3 223):ti,kw) OR xofigo:ti,kw OR 'targeted therapy'/exp OR 'targeted therapy':ti,kw OR olparib:ti,kw OR lynparza:ti,kw OR 'chemotherapy'/exp/mj OR chemotherap*:ti,kw OR 'docetaxel'/exp/mj OR	395263

	docetaxel:ti,kw OR 'cabazitaxel'/exp/mj OR cabazitaxel:ti,kw OR jevtana:ti,kw	
#3	#1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2015-2021]/py NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	2575
#4	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	723324
#5	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3278881
#6	#3 AND #4 – SR's	156
#7	#3 AND #5 NOT #6 – RCT's	690
#8	#6 OR #7	846
Medline (OVID)	1 exp Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant/ or (castration adj2 resist* adj2 prostat*).ti,ab,kw. or hormone-refractory.ti,ab,kw. or (crpc or mcrpc or nmcrpc).ti,kf. (11143) 2 exp *Receptors, Androgen/ or ('androgen receptor signaling inhibit*' or 'arsi' or antiandrogen therap*).ti,kf. or exp *Abiraterone Acetate/ or exp *Drug Therapy/ or exp *Docetaxel/ or ('androgen receptor signaling inhibit*' or arsi or 'antiandrogen therap*' or abirateron* or zytiga or enzalutamid* or apalutamid* or xtandi or radioligand* or xofigo or olparib or lynparza or chemotherap* or 'targeted therap*' or docetaxel or cabazitaxel or jevtana).ti,kf. or (radium adj3 "223").ti,kf. (540677) 3 1 and 2 (4733) 4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="2015 -Current") (2813) 5 4 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (2554) 6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping OR umbrella OR "structured literature") adj3 (review* OR overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* OR literature OR database* OR data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured OR comprehensive* OR systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) AND (search* OR database* OR data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" OR "data source*") AND "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" AND "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" AND "data synthesis").ti,ab,kf. OR (medline OR pubmed OR embase OR cochrane).ab. OR ((critical OR rapid)	

	adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/)) (490203) 7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2105819) 8 5 and 6 (143) – SRS 9 (5 and 7) not 8 (724) - RCTs 10 8 or 9 (867)
--	---

Module

Lymfeklierdissectie of

bekkenbestraling bij cTxN1M0

voor de richtlijn Prostaatcarcinoom

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Urologie

IN SAMENWERKING MET

Prostaatkankerstichting
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Seksuologie
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

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

Colofon

MODULE LYMFELIERDISSECTIE OF BEKKENBESTRALING BIJ cTXN1M0 VOOR DE RICHTLIJN
PROSTAATCARCINOOM

©2018

Nederlandse Vereniging voor Urologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 32 18
nvu@xs4all.nl
www.nvu.nl

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
Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0	14
Bijlagen bij module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0	25

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Prof. dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, werkzaam in het Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VUmc, NVU, voorzitter
- Prof. dr. J.O. Barentsz, radioloog, werkzaam in het RadboudUMC, NVvR
- Dr. M. Tascilar, internist-oncoloog, werkzaam in Isala, NIV
- Drs. R.J. van Alphen, internist-oncoloog werkzaam in het ETZ, NIV
- Dr. A. Bergman, internist-oncoloog werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, NIV
- Drs. R. van der Giessen, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatkankerstichting
- Prof. dr. L. Incrocci, radiotherapeut-oncoloog, werkzaam in het Erasmus MC, NVRO
- Dr. M.J.R. Janssen, nucleair geneeskundige, werkzaam in het RadboudUMC, NVvN
- Prof. Dr. G.J.L.H. van Leenders, patholoog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum, NVvP
- Dr. I.M. van Oort, uroloog, werkzaam bij het RadboudUMC, NVU
- Dr. I. Schoots, radioloog, werkzaam bij het Erasmus MC, NVvR
- Dr. D.M. Somford, uroloog, werkzaam bij CWZ Nijmegen, NVU
- Dr. Y. Reisman, uroloog, seksuoloog NVVS, Flare-Health, Amstelveen, NVVS
- Drs. I. Zantingh, gz-psycholoog – seksuoloog NVVS, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, NVVS
- C. Tillier, verpleegkundig specialist urologie, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, V&VN
- Drs. H.A.M. Vanhauten, werkzaam bij het UMCG, radiotherapeut-oncoloog. NVRO
- Dr. E. Vegt, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Erasmus MC, NVNG

Met ondersteuning van:

- Dr. I. Mostovaya, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. J. Boschman, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. M. van Son, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid en onderhoud

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.

Autorisatie en geldigheid	
(datum wordt na autorisatiefase ingevoegd)	
Autorisatiedatum:	Geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Urologie Nederlandse Internisten Vereniging Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie Prostaatkankerstichting (Deze organisaties zal verzocht worden de definitieve richtlijn te autoriseren of accorderen)
Belangrijkste wijzigingen ten opzichte van vorige versie:	nieuwe behandelmogelijkheden, uitbreiding literatuuranalyse
Regiehouder(s):	Nederlandse Vereniging voor Urologie

Algemene gegevens

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.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling 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 secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
* Van Moorselaar	Uroloog, Amsterdam UMC	Advisory board: Astellas, AstraZeneca, Bayer,	geen	Geen actie.

		Janssen, Sanofi-Genzyme: Betaald Incoming president European Board of Urology: onbetaald Board member European School of Urology: onbetaald		In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme (2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Jeroen ook al in deze adviescommissies (alleen AstraZeneca is erbij gekomen)
Reisman	Directeur en Seksuoloog Flare-Health, Amstelveen (0.5 fte) Hoofdopleider Seksuologie, RINO Amsterdam (zzp contract)	Past-President European Society for Sexual Medicine (ESSM) - deel nemen aan het bestuur Bestuurlid en Past-President Multidisciplinary Joint Committee for Sexual Medicine of the European Union for Medical Specialists (UEMS) Co-director ESSM School and Advanced Course of Sexual Medicine Voorzitter network workinggroup HPV information and education van European Cancer Organisation (ECCO) Honorary Professor of Urology, Federal State Institute of Urology, Moscow Visiting Professor of Andrology, Shanghai Jiao Tong University, China Allemaal vrijwillig	Adviseur Besins Health Care Spreker: Lundbeck, Lilly, Coloplast en Berlin-Chemie Expertise op gebied van Onco-Seksuologie Editor "Cancer, Intimacy and Sexuality"	Geen actie.
Tillier	Verpleegkundig Specialist Urologie NKI-AVL, Amsterdam	EAUN Chair Elect (onbetaald) Consultant IPSEN bij het schrijven van informatie boekje voor patienten over hormonale behandeling bij prostaatkanker	Geen.	Geen actie.
Schoots	Radioloog, Radiologie & Nucleair Geneeskunde, Erasmus MC (0.8 fte betaald)	Research appointment, Radiologie, AVL-NKI (0.2 fte betaald)	Advies functie - Quantib NV: radiologische software als hulp	Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen

			voor radiologische beoordeling van prostaat MRI - (betaald - aan werkgever Erasmus MC)	betrekking op de prostaat MRI.
Van der Giessen	Lid Kwaliteits Groep Prostaatkanker Stichting (vrijwilliger) Lid Overleggroep NWO (Erasmus- vrijwilliger))	Geen.	Geen.	Geen actie.
Vegt	Nucleair geneeskundige - Erasmus MC Rotterdam	Geen.	Deelname aan de studie "ROTOR registry" naar uitkomsten van Ra-223-therapie bij prostaatkarcinoom, gefinancierd door Bayer.	ROTOR registry heeft mogelijk enige betrekking op UV1 hormoongevoelig prostaatkarcinoom. Werkgroep lid is niet als trekker/meelezer betrokken bij deze UV.
Van Oort	Oncologisch Uroloog, Radboudumc Nijmegen	Geen.	adviseurschap bij Astellas, Sanofi, Janssen, Roche, Bayer gefinancierd onderzoek door: Astellas, Janssen, Bayer Radboudumc heeft de SelectMdx urinetest ontwikkeld, eigendom ligt nu extern	Geen actie. In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme (2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Inge ook in deze adviescommissies. Onderzoek gefinancierd door de industrie (was bij 2017 werkgroep ook zo).
Incrocci	Radiotherapeut-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam	Geen.	Geen.	Geen actie.
Barentsz	Hoogleraar Radiologie Radboudumc	Geen.	onbetaald adviseur van SPL Medical en Soteria Medical	Geen actie.
Bergman	Internist-Oncoloog, Nederlands Kanker Instituut, Antoni van Leeuwenhoek	'Bezoldigde sprekers/organisatie vergoedingen van Bayer, Astellas, Sanofi	Participatie Advisory boards: Astellas, Jansen, Bayer, Sanofi. Financiering Investigator Initiated Studies door: Astellas, Sanofi, Bayer, Amgen Participatie industry sponsored Studies van: Merck, Astellas, Jansen, Bayer, Astra Zeneca.	Geen actie. Vergoedingen industrie en onderzoek gefinancierd door industrie

			Bestuurslid Dutch Uro Oncology Study Group.	
Vanhauten	Radiotherapeut oncoloog UMCG	Bestuurslid Prostaatcentrum Noord-Nederland, onbetaald. Enkele malen per jaar lezing/panellid Astellas, Jansen, Prevents waarvoor sprekersvergoeding.	Geen.	Geen actie.
Tascilar	Internist-Oncoloog	Commissie COM (NVMO), aanvragen van off label indicaties voor oncologische middelen, vacatiegelden Lid cieBOM, vacatiegelden Bestuurslid DRCG, onbetaald lid Raad van Advies Prostaatkankerstichting, onbetaald DUOS werkgroep gemetastaseerd prostaatcarcinoom, onbetaald	Geen.	Geen actie.
Mensink	Vrijwilliger, Belangenbehartiger Kwaliteit van Zorg bij Prostaatkankerstichting	Geen.	Geen.	Geen actie.
Janssen	nucleair geneeskundige Radboudumc	Voorzitter onderwijscommissie NVNG (onbetaald) lid onderwijscommissie NVvR (onbetaald) lid commissie wetenschappelijke ontmoetingen NVNG docent landelijk differentiantenonderwijs nucleaire radiologie (onkostenvergoeding)	PROPER-ABX studie, vergelijkende studie waarin Axumin en PSMA-1007 waren vergeleken qua diagnostische waarbij bij patiënten met biochemische recidief prostaatcarcinoom, gefinancierd door ABX.	Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen betrekking op Axumin en PSMA-1007.
Van Alphen	internist oncoloog bij ETZ te Tilburg fulltime bestuurslid NVMO 3 uur per week (betaald aan het MSB)	Bestuurslid NVMO vacatie gelden 3 uur per week aan MSB NIV platform kwaliteit 4 avonden per jaar vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NVMO 2 uur per maand vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NIV 1 uur per maand vacatie -> MSB Commissie kwaliteit NVMO: 1 uur per maand vacatie MSB	ja, Studies met Pfizer, Bayer, Astellas, eigenlijk alle firma's die met prostaatkanker werken. Ik ken geen oncoloog in een groter perifeer ziekenhuis of academie die hier nee kan invullen. Hooguit neutraal als je voor alle	Geen actie???

		Inval vanuit NIV voor module hormoonsensitief prostaat carcinoom.	firma's studies hebt lopen.	
Zantingh	gz-psycholoog / seksuoloog NVVS Antoni van Leeuwenhoek Centrum kwaliteit van leven docent cursus Seksuologie in de GZ opleiding RINO Amsterdam eigenaar / praktijkhouder Seksuologie Praktijk Utrecht	onbetaald lid mediacommissie NVVS onbetaald voorzitter NVVS Special Interest Group onco-seksuologie	Geen.	Geen actie.
Van Leenders	Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam	Bestuurslid Nederlandse Expertgroep Urologische Pathologie (NEUP), European Network of Urothology (ENUP), International Society of Urological Pathology (ISUP) Wetenschappelijke raad ProstaatKankerStichting (PKS) en stichting Egidius Lidmaatschap EAU guideline committee prostate cancer, en International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) prostate cancer	Geen	Geen actie.
Somford	Uroloog CWZ en Prosper (1.0 FTE) Uroloog Radboudumc (detachering)	Voorzitter Werkgroep Oncologische Urologie (WOU) van de NVU Voorzitter Clinical Audit Board (CAB) Multidisciplinaire Kwaliteitsregistratie Prostaatkanker (DICA) Voorzitter Lokale Toetsingscommissie CWZ Lid Wetenschappelijke Commissie (NVU) Associate Editor Frontiers in Oncology	Research Grants (CWZ): KWF, Besins Health Care Contracted research (CWZ): Janssen, Eli Lilly, Astellas, Blue Earth Diagnostics, Bayer, SPL Medical, QED Therapeutics Advisory Boards: Astellas, Janssen, MSD, Bayer Consultancy: Patient+ Lectures: Bayer, Janssen	Geen actie. Research grants hebben geen betrekking op herziene uitgangsvragen.

--	--	--	--	--

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een afgevaardigde van een patiëntenvereniging, de ProstaatKankerStichting, in de werkgroep te laten participeren.

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.

Werkwijze

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.

Knelpuntenanalyse

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

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.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

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.

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 evidence-tabellen. 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	• 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	• 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	• 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	• 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 een 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 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

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-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

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 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 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://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.

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.

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.

Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0

NVU-herziening richtlijn Prostaatkarcinoom

Uitgangsvraag: Wat is de waarde van pelviene lymfeklierdissectie of bekkenbestraling in combinatie met lokale therapie bij mannen met een primair gediagnosticeerd cTxN1M0 prostaatkarcinoom?

Clinical question: What is the value of pelvic lymph node dissection or pelvic irradiation in men with a primary diagnosed cTxN1M0 prostate cancer?

Achtergrond van de vraag:

Patiënten met een locoregionaal lymfogeen gemetastaseerd prostaatkarcinoom worden op zeer uiteenlopende wijze gediagnosticeerd en behandeld, er is geen eenduidig bewijs of richtlijnaanbeveling hoe deze patiënten te diagnosticeren en/of te behandelen.

Het potentiële curatieve effect van de behandeling van locoregionale lymfkliermetastasen (N1) is bij prostaatkanker onduidelijk en is waarschijnlijk afhankelijk van de uitgebreidheid (aantal lymfkliermetastasen), de manier waarop het N-stadium en het aantal positieve klieren wordt vastgesteld en de behandeling (chirurgisch versus radiotherapeutisch versus hormonale behandeling of combinaties daarvan).

Search and select

A systematic literature review was conducted to answer the following question:

What are the (un)favorable effects of pelvic lymph node dissection or pelvic irradiation in combination with local treatment of the primary tumor compared to systemic treatment with ADT alone or watchful waiting in men with a primary diagnosed cTxN1M0 prostate cancer?

P (patients):	Men diagnosed with primary cTxN1M0 prostate carcinoma
I (intervention):	Pelvic lymph node dissection or pelvic irradiation in combination with local treatment of the primary tumor
C (control):	Systemic treatment with ADT alone or watchful waiting/active surveillance
O (outcomes):	all-cause mortality / overall survival, prostate cancer specific mortality, progression-free survival, biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival, prostate cancer specific survival, progression-free survival, biochemical recurrence as critical outcome measures for decision making; and quality of life, postponement of palliative ADT as important outcome measures for decision making.

For all outcome measures, the default thresholds proposed by the international GRADE working group were used as a threshold for clinically relevant differences: a 25% difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or $RR > 1.25$), and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 04-05-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. Studies

were selected based on the following criteria systematic review, RCT's or observational studies focusing on lymph node dissection or pelvic irradiation in patients with cN1M0 prostate cancer.

Results

The systematic literature search resulted in 487 hits. Thirty-seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, thirty studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and seven studies were included in the analysis of the literature (Sarkar (2019), Bryant (2018), Seisen (2017), James (2016), Lin (2005), Tward (2013), and Rusthoven (2014)). Five of these studies (Seisen (2017), James (2016), Lin (2005), Tward (2013), and Rusthoven (2014)) were included in a systematic review by Ventimiglia (2019). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Ventimiglia (2019) performed a systematic review to evaluate the role of local treatment (LT) including radical prostatectomy (RP) and radiotherapy (RT) with/without androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in men with clinically lymph node-positive (cN+) prostate cancer. They searched several databases, Medline, Embase, and Cochrane databases (between 1999 and 2018). Five comparative retrospective studies (Seisen (2017), James (2016), Lin (2005), Tward (2013), and Rusthoven (2014)) were included with a total of 4696 patients. Four trials took place in the USA and one in UK/Switzerland. The included studies reported outcome measures such as all-cause mortality, prostate-cancer specific survival, and overall and cancer specific survival. The mean/median age in the selected studies ranged from 64.1 to 69 years. The mean/median length of follow-up ranged from 2.5 to 7.5 years. The ROBINS-1 tool was used to assess the quality of the studies. The level of evidence of the included studies were assessed according to the Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence.

Beside the systematic review of Ventimiglia(2019), two observational studies were included (Sarkar (2019) and Bryant, 2018).

Bryant (2018) performed a retrospective study in the US and assessed the effect of RT and ADT compared with ADT alone for cN+ prostate cancer. In total 648 patients were included, 198 patients received ADT-RT and 450 patients received ADT alone. The median follow-up period for all patients was 5.2 years. Primary outcome measures were all-cause mortality and cancer-specific mortality.

Sarkar (2019) performed a retrospective study in the US and assessed local therapy with RP, RT with ADT, or nondefinitive therapy with ADT alone or observation. In total 741 patients were included of whom 470 underwent nondefinitive therapy (ADT = 445; no upfront treatment = 25), and 271 underwent definitive local therapy (RP = 78; ADT/RT = 193). The median follow-up overall was 4.3 years. Primary outcome measures were all-cause mortality, non-cancer mortality and prostate cancer-specific mortality.

Results

Results are described per individual study. Due to the heterogeneity in the outcome measures pooling of the data was not prudent.

Pelvic irradiation with LT vs ADT only

All-cause mortality

Bryant (2018), **Lin (2005)** and **Seisen (2017)** reported on all-cause mortality. **Bryant (2018)** evaluated the role of combined RT with ADT vs ADT alone for cN+ prostate cancer patients. 198 patients were treated with ADT-RT and 450 with ADT alone. The median follow-up period for all patients was 5.2 years. The median duration of ADT use for all patients was 18.0 months. Results were stratified by baseline PSA level stratified by the median of 26 ng/mL. ADT-RT was associated with improved all-cause mortality among patients with PSA levels less than the median (HR 0.38, 95% CI: 0.25-0.57; $P < .001$) but not greater than the median (HR 0.91, 95% CI: 0.60-1.38; $P = 0.66$). **Seisen (2017)** evaluated the role of any form of LT $\pm$ ADT versus ADT alone for cN+ prostate cancer patients. 1987 patients who received either RP or RT were compared with 980 patients who received ADT alone. Sixty-two percent of the patients received RT. The median follow-up was 49.7 months (interquartile range: 30.5–74.1). LT $\pm$ ADT was associated with a significant overall mortality-free survival benefit (HR 0.31, 95% CI: 0.13-0.74). The adjusted 5-year rate of overall mortality-free survival was 78.8% (95% CI: 74.1-83.9) for LT $\pm$ ADT versus 49.2% (95% CI: 33.9-71.4) for ADT alone. **Lin (2005)** assessed the effect of adding RT to ADT. 318 patients were treated with ADT + RT and 318 with ADT alone. Compared with ADT alone, ADT+RT was associated with a 50% decreased risk of five-year all-cause mortality (HR 0.50, 95% CI: 0.37- 0.67; $P < 0.001$).

Prostate cancer-specific mortality

Bryant (2018) reported on prostate cancer-specific mortality. **Bryant (2018)** evaluated the role of combined RT with ADT vs ADT alone for cN+ prostate cancer patients. 198 patients were treated with ADT-RT and 450 with ADT alone. The median follow-up period for all patients was 5.2 years. The median duration of ADT use for all patients was 18.0 months. Results were stratified by baseline PSA level stratified by the median of 26 ng/mL. ADT-RT was also associated with improved prostate cancer-specific mortality among patients with PSA levels less than the median of 26 ng/mL (sub-distribution hazard ratio 0.50, 95% CI: 0.28-0.88; $P = 0.02$) but not greater than the median (HR 1.15, 95% CI: 0.67-1.96; $P = 0.62$).

Progression-free survival

James (2016) reported on progression-free survival (PSA level; local, regional or distant treatment failure or death from prostate cancer). This study assessed the role of RT for cN+ prostate cancer patients. 78 patients received RT+ADT and 99 patients received ADT alone. The median follow-up was 17 months. Overall, 40/78 (51%) men with cN+ prostate cancer experienced a failure event on ADT only versus 27/99 (27%) men with ADT plus RT (HR 0.51, CI: 0.31-0.84). Delivered RT with or without pelvic field was associated with reduced risk of progression, with adjusted HRs of 0.48 (95% CI: 0.29-0.79) and 0.35 (95% CI: 0.19-0.65).

None of the included studies reported on pelvic irradiation vs ADT on the outcomes biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, prostate cancer-specific survival.

Pelvic lymph node dissection with LT vs ADT only

All-cause mortality

Sarkar (2019) and **Seisen (2017)** reported on all-cause mortality. **Sarkar (2019)** evaluated the role of RP with RT+ ADT compared with ADT alone or observation for cN+ prostate cancer. 470 patients underwent nondefinitive therapy (ADT = 445; no upfront treatment = 25), and 271 underwent definitive local therapy (RP = 78; ADT/RT = 193). Overall, the median follow-up was 4.3 years.

Compared to patients who received nondefinitive therapy, RP was associated with significantly better all-cause mortality (HR 0.36, 95% CI: 0.21–0.61; $p < 0.001$). Compared to ADT/RT, RP was not associated with a significant difference in the risk of all-cause mortality (HR 0.88, 95% CI: 0.45–1.7; $p = 0.71$). **Seisen (2017)** evaluated the role of any form of LT $\pm$ ADT versus ADT alone for cN+ prostate cancer patients. 1987 patients who received either RP or RT were compared with 980 patients who received ADT alone. Sixty-two percent of the patients received RT. The median follow-up was 49.7 months (interquartile range: 30.5–74.1). LT $\pm$ ADT was associated with a significant overall mortality-free survival benefit (HR 0.31, 95% CI: 0.13–0.74). The adjusted 5-year rate of overall mortality-free survival was 78.8% (95% CI: 74.1–83.9) for LT $\pm$ ADT versus 49.2% (95% CI: 33.9–71.4) for ADT alone.

Prostate cancer-specific mortality

Sarkar (2019) evaluated the role of RP or RT+ ADT vs ADT alone or observation for cN+ prostate cancer patients. 470 patients underwent nondefinitive therapy (ADT = 445; no upfront treatment = 25), and 271 underwent definitive local therapy (RP = 78; ADT/RT = 193). Overall, the median follow-up was 4.3 years. Compared to patients who received nondefinitive therapy, RP was associated with significantly better prostate cancer-specific mortality (subdistribution hazard ratio 0.32, 95% CI: 0.16–0.66; $p = 0.002$). Compared to ADT/RT, RP was not associated with a significant difference in the risk of prostate cancer-specific mortality (subdistribution hazard ratio 0.47, 95% CI: 0.19–1.17; $p = 0.1$).

Biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, progression-free survival, prostate cancer-specific mortality

None of the included studies reported on the outcome measures biochemical recurrence, quality of life, and ADT postponement, failure-free survival or prostate cancer-specific mortality.

Pelvic irradiation with LT vs watchful waiting

Prostate cancer-specific survival

Tward (2013) and **Rusthoven (2014)** reported on cancer-specific survival. **Tward** compared cN+ patients that received RT with patients that received no RT. 397 patients received RT (EBRT $n=377$, EBRT+brachy $n=20$) and 703 patients received no RT ($n=703$). Information regarding ADT was not available. After a median follow-up of 7.5 years, men who received RT had greater 5-year cancer-specific survival (78.1% for RT vs 71.1% for no RT; adjusted HR 0.67, 95% CI: 0.54–0.84). **Rusthoven (2014)** compared cN+ patients who received RT (both EBRT and brachytherapy patients were grouped together) with patients who received no LT. 342 patients underwent EBRT and 453 received no LT. Patients who underwent EBRT showed favorable results in cancer-specific survival (HR 0.58, 95% CI: 0.44–0.77).

Overall survival

Tward (2013) and **Rusthoven (2014)** reported on overall survival. **Tward (2013)** compared cN+ patients that received RT with patients that received no RT. 397 patients received RT (EBRT $n=377$, EBRT+brachy $n=20$) and 703 patients received no RT ($n=703$). Information regarding ADT was not available. After a median follow-up of 7.5 years, men who received RT had greater 5-year overall survival (67.8% for RT vs 56.2% for no RT; adjusted HR 0.68, 95% CI: 0.47–0.97). **Rusthoven (2014)** compared cN+ patients who received RT (both EBRT and brachytherapy patients were grouped together) with patients who received no LT. 342 patients underwent EBRT and 453 received no LT. Patients who underwent EBRT showed favorable results in overall survival (HR 0.57, 95% CI: 0.46–0.70).

Pelvic lymph node dissection with LT vs watchful waiting

None of the included studies reported on pelvic lymph node dissection vs watchful waiting/active surveillance on the outcomes biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, failure-free survival,

Level of evidence of the literature

Pelvic irradiation with LT vs ADT only

All-cause mortality

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of bias (-1, potential confounding) and imprecision (-2, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of Bryant (2018)).

Prostate cancer-specific death

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of bias (-1, confounding, selection bias) and imprecision (-1, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of James (2016), and -2 overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of Bryant (2018)).

Progression-free survival

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of bias (-1, confounding, selection bias) and imprecision (-1, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of James (2016)).

Overall survival

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of imprecision (-1, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of Tward (2013)).

Prostate cancer-specific survival

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of imprecision (-1, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of Tward (2013)).

Biochemical recurrence, quality of life, and ADT postponement

None of the included studies reported on the outcome measures biochemical recurrence, quality of life, and ADT postponement.

Pelvic lymph node dissection with LT vs ADT only

All-cause mortality

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of bias (-1, potential

confounding) and imprecision (-2, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of Sarkar (2019)).

Prostate cancer-specific death

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of bias (-1, confounding, selection bias) and imprecision (-2 overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study Sarkar (2019)).

Biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, failure-free survival, cancer-specific survival, or overall survival

None of the included studies reported on the outcome measures biochemical recurrence, quality of life, and ADT postponement, failure-free survival, cancer-specific survival or overall survival.

Pelvic irradiation with LT vs watchful waiting

Prostate cancer-specific survival

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of imprecision (-1, low number of events)).

Overall survival

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of imprecision (-1, low number of events)).

None of the included studies reported on pelvic lymph node dissection with LT vs watchful waiting/active surveillance on the outcomes biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, all-cause mortality, prostate cancer-specific mortality, failure-free survival, or cancer-specific survival.

Pelvic lymph node dissection with LT vs watchful waiting

None of the included studies reported on pelvic lymph node dissection with LT vs watchful waiting/active surveillance on the outcomes biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, all-cause mortality, prostate cancer-specific mortality, failure-free survival, cancer-specific survival, or overall survival.

Conclusions

Pelvic irradiation with LT vs ADT only

Overall Survival

Very low GRADE	It is unclear what the effect is of RT with/without ADT, as compared to ADT alone on mortality, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease. <i>Sources: (Seisen, 2017), (Lin, 2005), (Bryant, 2018).</i>
-----------------------	---

Cancer-specific survival

Very low GRADE	It is unclear what the effect is of RT plus ADT, as compared to ADT alone on prostate cancer-specific death, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease. <i>Sources: (Bryant, 2018).</i>
---------------------------	--

Progression-free survival

Very low GRADE	It is unclear what the effect is of RT plus ADT, as compared to ADT alone on prostate cancer-specific death, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease. <i>Sources: (James, 2016).</i>
---------------------------	---

Biochemical recurrence, quality of life and ADT postponement

-	No evidence was found on the effect of RT with ADT, as compared to ADT alone on quality of life, biochemical recurrence, or ADT postponement, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease. <i>Sources: None.</i>
---	---

Pelvic lymph node dissection with LT vs ADT only

All-cause mortality

Very low GRADE	It is unclear what the effect is of RP with/without ADT, as compared to ADT only on mortality, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease. <i>Sources: (Seisen, 2017), (Sarkar, 2019).</i>
---------------------------	--

Prostate cancer-specific death

Very low GRADE	It is unclear what the effect is of RP plus ADT, as compared to ADT alone on prostate cancer-specific death, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease. <i>Sources: (Sarkar, 2019).</i>
---------------------------	--

Biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, failure-free survival, cancer-specific survival, overall survival

-	No evidence was found on the effect of RP compared to ADT alone on quality of life, biochemical recurrence, ADT postponement, failure-free survival, cancer-specific survival or overall survival, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease. <i>Sources: None.</i>
---	---

Pelvic irradiation vs watchful waiting

Overall survival

Very low GRADE	It is unclear what the effect is of RT, as compared to no RT on overall survival, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease. <i>Sources: (Tward, 2013), (Rusthoven, 2014).</i>
---------------------------	--

Cancer-specific survival

Very low GRADE	It is unclear what the effect is of RT, as compared to no RT on cancer-specific survival, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease. <i>Sources: (Tward, 2013), (Rusthoven, 2014).</i>
---------------------------	--

Biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, all-cause mortality, prostate cancer-specific mortality, failure-free survival, cancer-specific survival, overall survival

-	No evidence was found on the effect of RT compared to watchful waiting/active surveillance on quality of life, biochemical recurrence, ADT postponement, progression-free survival, cancer-specific survival or overall survival, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease. <i>Sources: None.</i>
---	--

Pelvic lymph node dissection vs watchful waiting

Biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, all-cause mortality, prostate cancer-specific mortality, progression-free survival, cancer-specific survival, overall survival

-	No evidence was found on the effect of RP + PLND compared to watchful waiting/active surveillance on quality of life, biochemical recurrence, ADT postponement, failure-free survival, cancer-specific survival or overall survival, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease. <i>Sources: None.</i>
---	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

De werkgroep is van mening dat vaststelling van het klinisch N-stadium dient te worden verricht middels een PSMA-PET/CT, waar dit in de series die zijn meegenomen in de PICO meestal op basis van conventionele beeldvorming is gebeurd (CT en/of MRI). De werkgroep adviseert het cN1 prostaatcarcinoom als beperkt lymfogeen gemetastaseerd te beschouwen indien er ≤ 4 locoregionale klieren (onder de iliacaalbifurcatie) positief zijn. Deze definitie is gebaseerd op expert opinion en de huidige klinisch werkwijze. In het algemeen is de bewijslast voor de beste behandeling bij patiënten met een beperkt locoregionaal lymfogeen gemetastaseerd prostaatcarcinoom zeer laag. Er kan lokale therapie in combinatie met een behandeling van de lymfklieren worden overwogen zonder dat er met zekerheid vastgesteld is dat dit invloed heeft op de in de PICO gedefinieerde relevante uitkomstmaten. Er lijkt namelijk wel sprake van een consistente trend dat lokale therapie, al dan niet in combinatie met ADT, betere uitkomsten kent dan ADT alleen of watchfull waiting. Met de individuele patiënt dienen dan ook de voor- en nadelen van lokale therapie in combinatie met behandeling van de lymfklieren besproken te worden en te worden afgezet tegen ADT alleen of watchfull waiting. Belangrijk is daarbij dat de kans op genezing in deze setting beperkt lijkt en de lokale behandeling weliswaar volgens een curatief protocol wordt gegeven, maar zelden deze uitkomst zal hebben. Op basis van de beschikbare literatuur kan geen voorkeur worden uitgesproken voor chirurgische of radiotherapeutische therapie in deze populatie. In het geval van radiotherapie dient dit gecombineerd te worden met bekkenbestraling en (neo-)adjuvant ADT (duur: minstens 18 maanden). Wanneer gekozen wordt voor radicale prostatectomie dient dit gecombineerd te worden met een pelviene lymfklierdissectie. Na pathologische bevestiging van de lymfkliermetastasen kan adjuvant ADT (duur: onbekend) na radicale prostatectomie worden overwogen (Messing, 2006).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij het bespreken van de behandelopties met de individuele patiënt met een locoregionaal lymfogeen gemetastaseerd prostaatcarcinoom (cN1) dienen zorgvuldig de beperkte bewijslast voor de verschillende lokale therapieën en de beperkte kans op curatie te worden besproken. Daarnaast dienen de mogelijke bijwerkingen van lokale therapie (radicale prostatectomie of radiotherapie) met patiënt besproken te worden. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de locoregionale metastasering, levensverwachting én voorkeuren van patiënt dient tot een

weloverwogen keuze te worden gekomen over het al dan niet lokaal behandelen in combinatie met ADT. In geval van ADT dienen ook hiervoor de te verwachten bijwerkingen te worden meegenomen in de overweging.

Kosten (middelenbeslag)

Het is niet duidelijk hoe de kosteneffectiviteit ingeschat moet worden in deze setting.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen problemen met aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. De aanbevolen zorg kan overal in Nederland worden toegepast en wordt vergoed door de zorgverzekeraar.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er zijn geen studies beschikbaar bij de gedefinieerde patiëntpopulatie waarbij gebruik gemaakt is van stadiëring middels PSMA-PET/CT. De werkgroep raadt dit toch aan, omdat het een algemene aanbeveling is binnen de richtlijn Prostaatkanker. Wat betreft de lokale behandeling van de primaire tumor en de klieren bij cN1 prostaatcarcinoom is er ondanks het ontbreken van overtuigend bewijs voor de aanbeveling een duidelijke trend zichtbaar dat de uitkomsten verbeteren door de interventie. Derhalve het advies om middels gezamenlijke besluitvorming met de patiënt tot een behandelplan te komen.

1. Stel het klinisch N-stadium vast middels een PSMA-PET/CT.
2. Overweeg lokale behandeling van de primaire tumor en de klieren bij beperkt cN1 prostaatcarcinoom (opties hiervoor zijn: radicale prostatectomie met lymfeklierdissectie óf radiotherapie op prostaat en bekkenklieren in combinatie met ADT).
3. Weeg bij de keuze voor lokale behandeling de voor- en nadelen zorgvuldig af met medenemen van patiëntvoorkeuren.

Kennislacunes

Er is behoefte aan gerandomiseerde studies met de volgende onderzoeksvraag: wat is de meerwaarde van in opzet curatieve locoregionale therapie (radicale prostatectomie met lymfeklierdissectie óf radiotherapie op prostaat en bekkenklieren in combinatie met ADT) bij patiënten met een cN1 prostaatcarcinoom in vergelijking met watchfull waiting of ADT alleen.

Literatuur

Bryant AK, Kader AK, McKay RR, Einck JP, Mell LK, Mundt AJ, Kane CJ, Efstathiou JA, Murphy JD, Rose BS. Definitive radiation therapy and survival in clinically node-positive prostate cancer. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2018 Aug 1;101(5):1188-93.
Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen

deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006 Jun;7(6):472-9.

Sarkar RR, Bryant AK, Parsons JK, Ryan ST, Kader AK, Kane CJ, McKay RR, Sandhu A, Murphy JD, Rose BS. Association between radical prostatectomy and survival in men with clinically node-positive prostate cancer. *European urology oncology.* 2019 Sep 1;2(5):584-8.

Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, Roach III M, Thalmann GN, Touijer K, Chen RC, Cheng L. A systematic review of the role of definitive local treatment in patients with clinically lymph node-positive prostate cancer. *European urology oncology.* 2019 May 1;2(3):294-301.

Bijlagen bij module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

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	Verantwoord elijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Stel het klinisch N-stadium vast middels een PSMA-PET/CT.	<1 jaar	Onduidelijk, waarschijnlijk geen noemenswaardig effect	Kennis van richtlijn module Beschikbaarheid PSMA-PET scan	Geen Kennis van richtlijn module Geen beschikbaarheid PSMA-PET scan	Verspreiding richtlijn	NVU en andere autoriserende verenigingen	
Overweeg lokale behandeling van de primaire tumor en de klieren bij cN1 prostaatcarcinoom (opties hiervoor zijn: radicale prostatectomie met lymfeklierdissectie óf radiotherapie op prostaat en bekkenklieren in combinatie met ADT). Weeg bij de keuze voor lokale behandeling de voor- en nadelen zorgvuldig af met medenemen van	<1 jaar	Onduidelijk, waarschijnlijk geen noemenswaardig effect	Kennis van richtlijn module Adequate patientvoorlichting	Geen Kennis van richtlijn module	Verspreiding richtlijn Ontwikkeling keuzehulp voor cN1 prostaatcarcinoom	NVU en andere autoriserende verenigingen	

patiëntvoork euren.							
------------------------	--	--	--	--	--	--	--

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, etc.

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 kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

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 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.

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Bhindi, 2017	Wrong study population
Fonteyne, 2013	No comparison between intervention groups
Gandaglia, 2019	Prediction study
Grimm, 2020	Wrong comparison between intervention
Guerrero, 2010	Dose escalation study
Hayman, 2019	No comparison between intervention groups
Ieiri, 2020	Prognostic study
Kuefer, 2004	Wrong comparison between intervention
Lilleby, 2015	No comparison between intervention groups
Mallick, 2019	No comparison between intervention groups
Morris, 2001	Wrong comparison between intervention
Patel, 2020	Association study
Steuber, 2011	Prognostic study
Tsuchida, 2020	No comparison between intervention groups
Wiegand, 2011	Wrong comparison between intervention
Buskirk, 2001	No comparison between intervention groups
Fischer-Valuck, 2020	Wrong comparison between intervention
Fonteyne, 2009	No comparison between intervention groups
Moon, 2018	A study on description of treatment patterns
Murthy, 2018	Wrong comparison between intervention
Gratzke, 2014	No systematic review
Matulay, 2017	No systematic review
Baker, 2015	No systematic review
Goldner, 2008	Unclear study population
Ristau, 2016	Not conform PICO
Fahmy, 2017	Wrong study population
Gakis, 2014	Unclear study population
Marra, 2020	Wrong study population
Verhagen, 2010	Not conform PICO
Zincke, 2001	No systematic review

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

Research question: What are the (un)favourable effects of pelvic lymph node dissection or pelvic irradiation in combination with local treatment of the primary tumor compared to systemic treatment with ADT alone or watchful waiting in men with a primary diagnosed cTxN1M0 prostate cancer?

Study reference	Study characteristic	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ventimiglia, 2019 PS., study characteristics and results are extracted from the SR	Type of study: Systematic Review Literature search between 1999 and 2018 5 comparative retrospective studies included A: Seisen (2017) B: James (2016) C: Rusthoven (2014) D: Tward (2013) E: Lin (2005) Setting and country: A: US B: England/Switzerland C: US D: US E: US	<u>Inclusion criteria:</u> -Adult patients (>18 yr of age) diagnosed with cN+ PCa treated with either any form of LT (including RP or RT) ADT or ADT alone - Studies with at least 50 patients with a minimum follow-up of 36 months <u>Exclusion criteria:</u> Lymphadenectomy-proven pelvic nodal metastases after RP for cN0M0 disease as well as those including cM+ patients <u>N total at baseline:</u> 4696	Describe intervention (treatment/procedure/test): A: LT ± ADT (n=1987) LT = RP (37.8%) or RT (62.2%) B: RT+ADT (n=78) C: EBRT (n=340) D: RT (EBRT n=377, EBRT+brachy n=20) E: RT+ADT (n=318)	Describe comparison (treatment/procedure/test): A: ADT alone (n=980) B: ADT alone (n=99) C: no local therapy (n=456) D: no RT (n=703) E: ADT alone (n=318)	<u>Length of follow-up:</u> A: 30.5 – 74.1 months B: C: 5.2 years D: 90 months (median) E:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): HR (95%CI) All-cause mortality A: 0.31 (0.13-0.74) B: C: D: E: 0.50 (0.37-0.67) Overall survival A: B: C: 0.58 (0.48-0.71) D: 0.70 (0.59-0.81) E: Cancer-specific survival A: B: C: 0.61 (0.47-0.80) D: 0.66 (0.54-0.82) E: Prostate cancer-specific death	The use of RT and, any form of LT was associated with an overall survival as well as a cancer specific benefit over ADT alone Note: no data on ADT use by study C and D B: population is selection of control arm of STAMPEDE trial. C: 796 cN+ patients 340 EBRT (external beam radiation therapy), 456 NLT (no local therapy) SEER database 1995-2005 D: Seer database 1988-2006 E: Analytic study population (n = 3540) ADT alone: 1141 ADT+RT: 1818 RT alone: 220 No ADT/No RT: 361

	Funding and conflicts of interest: None	<u>Important prognostic factors</u> ² : <i>age ± SD: mean/median 64.1 to 69 yr</i>				A: B: 0.51 (0.31-0.84) C: D: E:	Propensity score matching: The final matched sample consisted of 318 patients treated with ADT alone and 318 patients treated with ADT+RT.
Bryant, 2018	Type of study: Observational study Setting and country: US Funding and conflicts of interest: None	<u>Inclusion criteria</u> : Veterans with cNp, nonmetastatic prostate cancer treated with either ADT alone or ADT-RT <u>Exclusion criteria</u> : Patients who received other treatment modalities (eg, surgery) or no treatment, had >6 months between diagnosis and the start of ADT, had >6 months between the start of ADT and the start of RT, were treated with palliative radiation intent, or had missing covariate data <u>N total at baseline (%)</u> : Intervention: 198 (30) Control:450 (70) <u>Important prognostic factors</u> ² :	Describe intervention (treatment/procedure/test): ADT + RT	Describe comparator (treatment/procedure/test): ADT alone	<u>Length of follow-up</u> : 5.2 years	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): HR (95% CI) Prostate cancer-specific death ADT-RT PSA level <26 ng/ml 0.5 (0.28-0.88) PSA level ≥26 ng/ml 1.15 (0.67-1.96) All-cause mortality PSA level <26 ng/ml 0.38 (0.25-0.57) PSA level >26 ng/ml 0.91 (0.60-1.38)	Treatment with ADT-RT is associated with improved prostate cancer specific mortality and all cause mortality among patients with clinically node-positive prostate cancer and lower baseline PSA levels.

		<i>age ± SD:</i> <i>I: 65 (8)</i> <i>C: 68 (9.4)</i> Groups comparable at baseline? <i>Pretreatment PSA level higher in ADT, median (IQR) 33 (15-92) vs 14 (8-40) in RT-ADT</i>					
Sarkar, 2019	Type of study: Observational study Setting and country: US Funding and conflicts of interest: None	<u>Inclusion criteria:</u> veterans with cN+ nonmetastatic PC and treated with no therapy, ADT, ADT/RT, or RP with or without additional therapy <u>Exclusion criteria:</u> - Patients with >6 mo between diagnosis and the start of ADT or between the start of ADT and the start of RT - Patients who received palliative radiation and patients with missing covariate data <u>N total at baseline:</u> 741 (RP= 78 pts RT+ADT= 193 ADT= 445)	Describe intervention (treatment/procedure/test): RP	Describe control (treatment/procedure/test): RT + ADT, ADT alone or observation	<u>Length of follow-up:</u> 4.3 years	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): SHR (95% CI) Prostate cancer-specific death Compared to ADT alone RP 0.32 (0.16-0.66) Compared to RT + ADT RP 0.47 (0.19-1.17) All-cause mortality Compared to ADT alone RP 0.36 (0.21-0.61) Compared to RT + ADT RP 0.88 (0.46-1.17)	Clinically node-positive prostate cancer, radical prostatectomy was associated with a cancer-specific and overall survival benefit compared to nondefinitive therapy.

		I: 78/193 C:445 <u>Important prognostic factors</u> ² : age $\pm$ SD: ? Groups comparable at baseline? ?					
--	--	---	--	--	--	--	--

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Ventimiglia (2019)	Yes This systemic review seeks to report oncologic outcomes of local	Yes Search period and strategy were described.	Yes Reason for exclusion was described.	Yes Relevant study characteristics were included.	Yes Different adjustment strategies were performed in the included studies.	Yes ROBINS-I scale were used.	No Data were not pooled. Heterogeneity in exposure	Yes publication bias could not be assessed.	No Sources are only reported for the systematic

	therapy with/without androgen deprivation therapy versus androgen deprivation therapy alone.				assessment, selection criteria, and outcome of interest.		review, not for/in the individual studies.
--	--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? (unlikely/likely/unclear)
Bryant (2018)	Unlikely	Unclear Length of follow-up was adequate, differences in follow-up between treatment groups was not reported.	Unlikely	Likely No correction for baseline group differences.
Sarkar (2019)	Unlikely	Unlikely Length of follow-up was adequate, differences in follow-up between treatment groups was not big.	Unlikely	Likely No correction for baseline group differences.

Literature search strategy

Richtlijn: Prostaatkarcinoom	
Uitgangsvraag: Wat is de waarde van pelviene lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij mannen met een primair gediagnosticeerd cTxN1M0 prostaatkarcinoom?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 04-05-2021
Periode: >2000	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Linda Niesink	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	30	26	34
RCTs	111	108	129
Observationeel	270	216	324
Totaal	411	350	487

Zoekstrategie

Database	Zoektermen		
Embase	<i>No.</i>	<i>Query</i>	<i>Results</i>
	#1	'prostate cancer'/exp/mj OR 'oligometastatic prostate cancer'/exp OR ((prostat* NEAR/2 (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm*)):ti) OR pca:ti OR mpca:ti OR mhspc:ti	171328
	#2	n1m0:ti,ab,kw OR n1:ti,ab,kw OR cn1:ti,ab,kw OR ((node NEAR/3 positive*):ti,ab,kw)	46951
	#3	'lymph node dissection'/exp OR 'prostatectomy'/exp OR 'radiotherapy'/exp OR 'multimodality cancer therapy'/exp OR ((lymph NEAR/3 node NEAR/3 dissect*):ti,ab,kw) OR radiotherap*:ti,ab,kw OR 'radiation therap*':ti,ab,kw OR irradiation:ti,ab,kw OR prostatectom*:ti,ab,kw OR multimodal*:ti,ab,kw	920400
	#4	#1 AND #2 AND #3 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2000-2021]/py NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	493
	#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR	723324

	'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3278881
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR cohort*:ab,ti OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6023286
#8	#4 AND #5 – SR's	30
#9	#4 AND #6 NOT #8 – RCT's	111
#10	#4 AND #7 NOT (#8 OR #9) – observationale studies	270
#11	#8 OR #9 OR #10	411

Medline (OVID)	1 exp *Prostatic Neoplasms/ or (prostat* adj2 (cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinoma)).ti. or (PCa or mPCa or mHSPC).ti. (132350) 2 (n1m0 or n1 or cn1 or (node adj3 positive)).ti,ab,kf. (46613) 3 exp Lymph Node Excision/ or exp Prostatectomy/ or exp Radiotherapy/ or (lymph adj3 node adj3 dissect*).ti,ab,kf. or (radiotherap* or 'radation therap*' or irradiation or prostatectom* or multimodal*).ti,ab,kf. (591786) 4 1 and 2 and 3 (674) 5 limit 4 to ((english or dutch) and yr="2000 -Current") (540) 6 5 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (513) 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (490203) 8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2105819) 9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3706854) 10 6 and 7 (26) – SRs

	11	(6 and 8) not 10 (108) - RCTs
	12	(6 and 9) not (10 or 11) (216)
	13	10 or 11 or 12 (350)

5

10

Module

Lokaal recidief

voor de richtlijn Prostaatcarcinoom

15

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Urologie

20

IN SAMENWERKING MET

Prostaatkankerstichting

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde

25

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

30

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

35

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

Colofon

MODULE LOKAAL RECIDIEF VOOR DE RICHTLIJN PROSTAATCARCINOOM
©2023

5 Nederlandse Vereniging voor Urologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 32 18
nvu@xs4all.nl
www.nvu.nl

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45 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
5	Verantwoording.....	5
	Module Lokaal Recidief.....	14
	Bijlagen bij module Lokaal recidief.....	19

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • Prof. dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, werkzaam in het Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VUmc, NVU, voorzitter
- Prof. dr. J.O. Barentsz, radioloog, werkzaam in het RadboudUMC, NVvR
- Dr. M. Tascilar, internist-oncoloog, werkzaam in Isala, NIV
- Drs. R.J. van Alphen, internist-oncoloog werkzaam in het ETZ, NIV
- 10 • Dr. A. Bergman, internist-oncoloog werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, NIV
- Drs. R. van der Giessen, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatkankerstichting
- Prof. dr. L. Incrocci, radiotherapeut-oncoloog, werkzaam in het Erasmus MC, NVRO
- Dr. M.J.R. Janssen, nucleair geneeskundige, werkzaam in het RadboudUMC, NVvN
- Prof. Dr. G.J.L.H. van Leenders, patholoog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum, NVvP
- 15 • Dr. I.M. van Oort, uroloog, werkzaam bij het RadboudUMC, NVU
- Dr. I. Schoots, radioloog, werkzaam bij het Erasmus MC, NVvR
- Dr. D.M. Somford, uroloog, werkzaam bij CWZ Nijmegen, NVU
- Dr. Y. Reisman, uroloog, seksuoloog NVVS, Flare-Health, Amstelveen, NVVS
- 20 • Drs. I. Zantingh, gz-psycholoog – seksuoloog NVVS, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, NVVS
- C. Tillier, verpleegkundig specialist urologie, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, V&VN
- Drs. H.A.M. Vanhauten, werkzaam bij het UMCG, radiotherapeut-oncoloog. NVRO
- 25 • Dr. E. Vegt, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Erasmus MC, NVNG

Met ondersteuning van:

- Dr. I. Mostovaya, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 30 • Dr. J. Boschman, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. M. van Son, 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

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: (datum wordt na autorisatiefase ingevoegd)
Geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Urologie
Nederlandse Internisten Vereniging
15 Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Prostaatkankerstichting
(Deze organisaties zal verzocht worden de definitieve richtlijn te autoriseren of accorderen)

20

Belangrijkste wijzigingen
ten opzichte van vorige versie: nieuwe behandelmogelijkheden, uitbreiding literatuuranalyse
Regi houder(s): Nederlandse Vereniging voor Urologie

25

Algemene gegevens

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)
30 binnen het programma KIDZ. De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Belangenverklaringen

- 35 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
40 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 secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Wergroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
* Van Moorselaar	Uroloog, Amsterdam UMC	Advisory board: Astellas, AstraZeneca Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme: Betaald	geen	Geen actie. In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd

		Incoming president European Board of Urology: onbetaald Board member European School of Urology: onbetaald		voor Astellas, AstraZeneca Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme (2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Jeroen ook al in deze adviescommissies (alleen AstraZeneca is erbij gekomen)
Reisman	Directeur en Seksuoloog Flare-Health, Amstelveen (0.5 fte) Hoofdopleider Seksuologie, RINO Amsterdam (zzp contract)	Past-President European Society for Sexual Medicine (ESSM) - deel nemen aan het bestuur Bestuurlid en Past-President Multidisciplinary Joint Committee for Sexual Medicine of the European Union for Medical Specialists (UEMS) Co-director ESSM School and Advanced Course of Sexual Medicine Voorzitter network workinggroup HPV information and education van European Cancer Organisation (ECCO) Honorary Professor of Urology, Federal State Institute of Urology, Moscow Visiting Professor of Andrology, Shanghai Jiao Tong University, China Allemaal vrijwillig	Adviseur Besins Health Care Spreker: Lundbeck, Lilly, Coloplast en Berlin-Chemie Expertise op gebied van Onco-Seksuologie Editor "Cancer, Intimacy and Sexuality"	Geen actie.
Tillier	Verpleegkundig Specialist Urologie NKI-AVL, Amsterdam	EAUN Chair Elect (onbetaald) Consultant IPSEN bij het schrijven van informatie boekje voor patiënten over hormonale behandeling bij prostaatkanker	Geen.	Geen actie.
Schoots	Radioloog, Radiologie & Nucleair Geneeskunde, Erasmus MC (0.8 fte betaald)	Research appointment, Radiologie, AVL-NKI (0.2 fte betaald)	Advies functie - Quantib NV: radiologische software als hulp voor radiologische beoordeling van prostaat MRI - (betaald - aan	Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen betrekking op de prostaat MRI.

			werkgever Erasmus MC)	
Van der Giessen	Lid Kwaliteits Groep Prostaatkanker Stichting (vrijwilliger) Lid Overleggroep NWO (Erasmus- vrijwilliger))	Geen.	Geen.	Geen actie.
Vegt	Nucleair geneeskundige - Erasmus MC Rotterdam	Geen.	Deelname aan de studie "ROTOR registry" naar uitkomsten van Ra-223-therapie bij prostaatkarcinoom, gefinancierd door Bayer.	ROTOR registry heeft mogelijk enige betrekking op UV1 hormoongevoelig prostaatkarcinoom. Werkgroep lid is niet als trekker/meelezer betrokken bij deze UV.
Van Oort	Oncologisch Uroloog, Radboudumc Nijmegen	Geen.	adviseurschap bij Astellas, Sanofi, Janssen, Roche, Bayer gefinancierd onderzoek door: Astellas, Janssen, Bayer Radboudumc heeft de SelectMdx urinetest ontwikkeld, eigendom ligt nu extern	Geen actie. In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme (2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Inge ook in deze adviescommissies. Onderzoek gefinancierd door de industrie (was bij 2017 werkgroep ook zo).
Incrocci	Radiotherapeut-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam	Geen.	Geen.	Geen actie.
Barentsz	Hoogleraar Radiologie Radboudumc	Geen.	onbetaald adviseur van SPL Medical en Soteria Medical	Geen actie.
Bergman	Internist-Oncoloog, Nederlands Kanker Instituut, Antoni van Leeuwenhoek	'Bezoldigde sprekers/organisatie vergoedingen van Bayer, Astellas, Sanofi	Participatie Advisory boards: Astellas, Jansen, Bayer, Sanofi. Financiering Investigator Initiated Studies door: Astellas, Sanofi, Bayer, Amgen Participatie industry sponsored Studies van: Merck, Astellas, Jansen, Bayer, Astra Zeneca. Bestuurslid Dutch Uro Oncology Study Group.	Geen actie. Vergoedingen industrie en onderzoek gefinancierd door industrie

Vanhauten	Radiotherapeut oncoloog UMCG	Bestuurslid Prostaatcentrum Noord-Nederland, onbetaald. Enkele malen per jaar lezing/panellid Astellas, Jansen, Prevents waarvoor sprekersvergoeding.	Geen.	Geen actie.
Tascilar	Internist-Oncoloog	Commissie COM (NVMO), aanvragen van off label indicaties voor oncologische middelen, vacatiegelden Lid cieBOM, vacatiegelden Bestuurslid DRCG, onbetaald lid Raad van Advies Prostaatkankerstichting, onbetaald DUOS werkgroep gemetastaseerd prostaatcarcinoom, onbetaald	Geen.	Geen actie.
Mensink	Vrijwilliger, Belangenbehartiger Kwaliteit van Zorg bij Prostaatkankerstichting	Geen.	Geen.	Geen actie.
Janssen	nucleair geneeskundige Radboudumc	Voorzitter onderwijscommissie NVNG (onbetaald) lid onderwijscommissie NVvR (onbetaald) lid commissie wetenschappelijke ontmoetingen NVNG docent landelijk differentiantenonderwijs nucleaire radiologie (onkostenvergoeding)	PROPER-ABX studie, vergelijkende studie waarin Axumin en PSMA-1007 waren vergeleken qua diagnostische waarbij bij patiënten met biochemische recidief prostaatcarcinoom, gefinancierd door ABX.	Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen betrekking op Axumin en PSMA-1007.
Van Alphen	internist oncoloog bij ETZ te Tilburg fulltime bestuurslid NVMO 3 uur per week (betaald aan het MSB)	Bestuurslid NVMO vacatie gelden 3 uur per week aan MSB NIV platform kwaliteit 4 avonden per jaar vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NVMO 2 uur per maand vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NIV 1 uur per maand vacatie -> MSB Commissie kwaliteit NVMO: 1 uur per maand vacatie MSB Inval vanuit NIV voor module hormoonsensitief prostaat carcinoom.	ja, Studies met Pfizer, Bayer, Astellas, eigenlijk alle firma's die met prostaatkanker werken. Ik ken geen oncoloog in een groter perifeer ziekenhuis of academie die hier nee kan invullen. Hooguit neutraal als je voor alle firma's studies hebt lopen.	Geen actie???

Zantingh	gz-psycholoog / seksuoloog NVVS Antoni van Leeuwenhoek Centrum kwaliteit van leven docent cursus Seksuologie in de GZ opleiding RINO Amsterdam eigenaar / praktijkhouder Seksuologie Praktijk Utrecht	onbetaald lid mediacommissie NVVS onbetaald voorzitter NVVS Special Interest Group onco- seksuologie	Geen.	Geen actie.
Van Leenders	Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam	Bestuurslid Nederlandse Expertgroep Urologische Pathologie (NEUP), European Network of Uropathology (ENUP), International Society of Urological Pathology (ISUP) Wetenschappelijke raad ProstaatKankerStichting (PKS) en stichting Egidius Lidmaatschap EAU guideline committee prostate cancer, en International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) prostate cancer	Geen	Geen actie.
Somford	Uroloog CWZ en Prosper (1.0 FTE) Uroloog Radboudumc (detachering)	Voorzitter Werkgroep Oncologische Urologie (WOU) van de NVU Voorzitter Clinical Audit Board (CAB) Multidisciplinaire Kwaliteitsregistratie Prostaakanker (DICA) Voorzitter Lokale Toetsingscommissie CWZ Lid Wetenschappelijke Commissie (NVU) Associate Editor Frontiers in Oncology	Research Grants (CWZ): KWF, Besins Health Care Contracted research (CWZ): Janssen, Eli Lilly, Astellas, Blue Earth Diagnostics, Bayer, SPL Medical, QED Therapeutics Advisory Boards: Astellas, Janssen, MSD, Bayer Consultancy: Patient+ Lectures: Bayer, Janssen	Geen actie. Research grants hebben geen betrekking op herziene uitgangsvragen.

Inbreng patiëntenperspectief

- 5 Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een afgevaardigde van een patiëntenvereniging, de ProstaatKankerStichting, in de werkgroep te laten participeren.

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.

Werkwijze

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.

Knelpuntenanalyse

- 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

- 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.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

- 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 Richtlijnen database, zie het tabblad Zoekverantwoording voor verdere details.

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.

5 *Samenvatten van de literatuur*

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. 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.

- 15 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	• 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	• 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	• 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	• 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

- 25 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 een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele
- 30 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*.

35 *Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)*

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en 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

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-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

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 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 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.
- 5 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.
- Schünemann H, Brozek 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.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

15

Module Lokaal Recidief

Submodule Behandeling Lokaal recidief na na primaire radiotherapie of na prostatectomie.

5 Inleiding

Het lokaal recidief van een prostaatcarcinoom na de primaire behandeling, zowel radiotherapie en prostatectomie, is in beide gevallen niet standaard.

In de dagelijkse praktijk is de aanpak divers. Zowel de diagnostiek, behandelkeuze en timing van de behandeling verschillen.

10 Bij het lokaal recidief prostaatcarcinoom na primaire radiotherapie zijn meerdere focale behandelopties beschikbaar zoals salvage radicale prostatectomie, stereotactische radiotherapie, brachytherapie, cryotherapie, HIFU en laserablatie. De inzet van deze salvage behandelingen is op dit moment afhankelijk van de beschikbaarheid in het behandelcentrum. Er zijn geen duidelijke richtlijnen of, wanneer en welke optie ingezet kan worden.

15 Bij het lokaal (danwel biochemisch recidief) na prostatectomie zijn de richtlijnen duidelijker. De inzet van salvage radiotherapie bij een stijgend PSA is vrijwel standaard en heeft de plaats van directe postoperatieve radiotherapie ingenomen. Ook hier zijn nog vragen: wat is de plaats de PSMA-PETscan in de diagnostische fase, heeft het toevoegen van een bekkenveld nut en is het toevoegen van ADT zinvol.

20

Uitgangsvraag (NL)

Wat is de plaats van salvage lokale therapie na radiotherapie of salvage radiotherapie na radicale prostatectomie bij prostaatkankerpatiënten met lokaal (biochemisch) recidief?

25 Clinical question (ENG)

What is the role of salvage local therapy after radiotherapy or salvage radiotherapy after radical prostatectomy in prostate cancer patients with local (biochemical) recurrence?

Search and select

30 To answer the clinical question, a systematic literature analysis was carried out to answer the following research question:

What are the effects of the different types of salvage local therapy after radiotherapy or salvage radiotherapy after radical prostatectomy in prostate cancer patients with local (biochemical) recurrence?

35

P: patients 1) Patients with local prostate carcinoma who have received radiotherapy with curative intent and who now have local (biochemical) recurrence

40

2) Patients with local prostate carcinoma who have had a radical prostatectomy and now have local (biochemical) recurrence in the prostate bed region

I: intervention 1) salvage local therapy of the prostate: radical prostatectomy, Hifu, brachy, cryo, laser, stereotactic radiotherapy

2) Salvage radiotherapy of the prostate bed or pelvis

45

C: control Watchful waiting, delayed hormonal therapy (systemic therapy)

O: outcome measure Metastasis Free Survival, PSA Free Survival, Overall Survival, HRQoL, Toxicity Reporting, Secondary Biochemical Recurrence

50

Relevant outcome measures

The working group considered overall survival, PSA-free survival and metastasis free survival to be crucial outcome measures for decision-making and HRQoL, Toxicity Reporting, Secondary Biochemical Recurrence as important outcome measures for decision-making.

The working group defined the crucial and important outcome measures as follows (in analogy with Sathianathen 2020):

Overall survival:	Time from randomisation to death from any cause, measured after a minimum follow-up of 3 years (time-to-event outcome, objective outcome).
Progression-free survival :	Time from randomization until clinical, biochemical, or radiographic progression after a minimum follow-up of 3 years (time-to-event outcome, subjective outcome). Biochemical and radiographic progression were defined using the criteria specified by the Prostate Cancer Working Group 2. Clinical progression was defined as clinical deterioration due to cancer.
Quality of life:	Overall quality of life at 12 months, or at the time reported in the study; measured with validated instruments, such as the 12-item Short Form (SF-12), 36-item Short Form (SF-36), European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire Core Module (QLQ-C30), the EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate Module [QLQ-PR25]) or the Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Scales (FACT-P); higher values indicate a better quality of life (continuous outcome measure, subjective).

The working group did not define the outcome metastasis free survival, measures toxicity reporting and secondary biochemical recurrence a priori, but used the definitions used in the studies.

GRADE

GRADE was applied to assess the certainty of the evidence for the main comparisons, subgroups and crucial outcome measures.

Search and select (Methods)

On 10 May 2021, the Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) databases were searched with relevant search terms from 2013 onwards for systematic reviews (SRs) and randomized controlled trials (RCTs) about salvage therapy compared to watchful waiting or delay of systemic therapy in patients with local (biochemical) recurrence after local curative treatment of prostate cancer by either radiotherapy or surgery. The literature search yielded 371 unique hits. The search justification is displayed under the tab "Verantwoording". When several publications described the same study, the most recent publication was selected for inclusion. Studies were further selected on the basis of the following selection criteria: patients are adults with local (biochemical) recurrence after curative treatment by prostatectomy or radiotherapy, the intervention is salvage local treatment, and there is a control group for which the treatment consists of watchful waiting or delaying start of systemic therapy.

Results

Initially 63 studies were selected based on title and abstract. After consulting the full text, no studies were found that answered the search question.

5 **Summary of literature**

No studies were found that answered the search question.

Ongoing research – not known

10 **Conclusions**

No conclusions can be formulated since no studies were found that answered the search question.

15 **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

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

Bij het lokale recidief na primaire radiotherapie:

Er zijn geen studies die lokale behandeling bij een lokaal recidief vergelijken met afwachten of verlaat starten met systemische therapie.

- 20 Er zijn wel series die mogelijk een voordeel laten zien van een lokale behandeling bij een kleine groep patiënten bij beperkte ziekteload (Valle, 2021). Naar analogie van behandelingen oligometastasering/progressie lijkt radicale lokale behandeling van die locaties bij een beperkt groep mensen toch een voordeel op te leveren. Waarbij de patiënten groepen met primaire gunstige tumorkenmerken, een lagere PSA en een langere interval tot het recidief
- 25 een betere PSA – controle hebben en een langere uitstel van systeemtherapie.

Het MASTER overzichtsartikel (Valle, 2021) laat geen grote verschillen zien in de uitkomsten na vijf jaar, bij het vergelijken van alle salvage behandelingsmodaliteiten. Herbestraling met SBRT, HDR of LDR-brachytherapie lijkt wel te resulteren in minder ernstige GU en GI-toxiciteit dan radicale prostatectomie (Valle, 2021).

- 30 Het is wenselijk om een eventuele salvage behandeling in studieverband uit te voeren.

Bij het lokale recidief na een radicale prostatectomie:

Door de vraagstelling opzet van de PICO, controlegroep afwachten, zijn ook hier geen geschikte studies geselecteerd. De salvage radiotherapie na radicale prostatectomie heeft de direct postoperatieve radiotherapie vrijwel vervangen waardoor er geen nieuwe literatuur met deze specifieke vraagstelling te verwachten is. De meerwaarde van postoperatieve radiotherapie m.b.t. overall survival en recurrence is eerder aangetoond in de SWOG 8794 en EORTC 22911.

- 40 De recente publicaties van de RADICALS, RAVES en GETUG-AFU studies (Kneebone, 2020; Parker, 2020; Sargos, 2020; Vale, 2020) en de ARTISTIC meta-analyse laten zien dat salvage radiotherapie ten opzichte van adjuvante radiotherapie vergelijkbare oncologische uitkomsten laat zien met uiteindelijk minder toxiciteit. De timing van de behandeling is verschillend in de verschillende studies waarbij start bij een PSA van 0,2 ug/l als niet te vroeg en niet te laat wordt gezien. Er zijn aanwijzingen dat eerder starten een betere uitkomst laat zien. Het starten van salvage radiotherapie met bijbehorende toxiciteit moet worden
- 45 afgewogen tegen het verwachte voordeel van de behandeling bij de individuele patiënt. De meeste winst is te verwachten bij patiënten met een snelle verdubbelingstijd. De EAU BCR-definities zijn extern gevalideerd en kunnen een hulpmiddel zijn voor geïndividualiseerde behandelingsbeslissingen. Ondanks de indicatie voor Salvage radiotherapie is een afwachtende strategie een optie voor de EAU BCR 'Low-Risk' (Tilki, 2019; Van den Broeck, 2019).
- 50

De vragen of het toevoegen van een bekkenveld aan het bestralingsveld en het gebruik van ADT in de salvage setting is op dit moment nog niet te beantwoorden. De waarde van de PSMA-PET is op basis van deze studies niet te beantwoorden. De lopende Perytonstudie (ref) waarin gerandomiseerd wordt tussen 2 verschillende bestralingsschema's na standaard PSMA PET, kan hier mogelijk duidelijkheid over verschaffen in de toekomst.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Als er lokale salvage manieren overwogen worden bij een lokaal recidief na radiotherapie, dienen patiënten te worden geïnformeerd dat het niet duidelijk is wat de voordelen van deze interventie zullen zijn. Er dient een afweging gemaakt te worden met de bijwerkingen van de behandeling.

Kosten (middelenbeslag)

Het is op dit moment niet mogelijk om hier een betrouwbare uitspraak over te doen, omdat het niet duidelijk is welke effecten salvage therapie heeft bij een lokaal recidief na radiotherapie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In meerdere ziekenhuizen in Nederland wordt salvage therapie na primaire radiotherapie (radiotherapie, brachytherapie en cryotherapie) uitgevoerd. Niet alle salvage therapieën worden vergoed door de zorgverzekeraar. Dit blijft een behandeling die op uitzondering wordt gedaan.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is op dit moment geen bewijs voor een voordeel van salvage behandeling bij een lokaal recidief na primaire radiotherapie. Salvage behandelingen zijn mogelijk voor een bepaalde groep patiënten van voordeel. Het is niet duidelijk of de effecten opwegen tegen de toxiciteit van de behandeling. Verder onderzoek is nodig.

Salvage radiotherapie van het prostaatbed bij een biochemisch recidief na prostatectomie (PSA >0,2 ug/l) heeft de postoperatieve radiotherapie vervangen. De aanbeveling is om de behandeling aan te bieden bij een PSA vanaf 0,2 ug/l en bij voorkeur zo vroeg mogelijk. De rol van de PSMA en bekkenveld zijn onderwerp van studie.

Overweeg salvage behandelingen bij individuele, goed geïnformeerde patiënten met lokaal recidief na een curatieve primaire radiotherapie van het prostaatcarcinoom na een goede afweging voor het voordeel van het beloop van de ziekte bij de individuele patiënt tegenover de toxiciteit de behandeling.

Bij voorkeur behandelen in onderzoeksverband.

Salvage radiotherapie na voor het lokaal recidief prostatectomie is een volwaardig alternatief voor directe post-operatieve radiotherapie waarvoor een meerwaarde is aangetoond. Voor de verdere overwegingen zie de tekst.

Kennislacunes

Wat is de plaats van salvage lokale therapie na radiotherapie of salvage radiotherapie na radicale prostatectomie bij prostaatkankerpatiënten met lokaal (biochemisch) recidief?

Literatuur

- 5 Kneebone, A., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1331.
- Parker, C.C., et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 396: 1413.
- 10 Sargos, P., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1341.
- Tilki, D., et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*, 2019. 75: 896.
- 15 Vale, C.L., et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*, 2020. 396: 1422.
- 20 Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes RJ, Reiter RE, Rettig M, Calais J, Nickols NG, Dess RT. A systematic review and meta-analysis of local salvage therapies after radiotherapy for prostate cancer (MASTER). *European urology*. 2021 Sep 1;80(3):280-92.
- Van den Broeck, T., et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2019. 75: 967.

25

Bijlagen bij module Lokaal recidief

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

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
Overweeg salvage behandelingen bij individuele, goed geïnformeerde patiënten met lokaal recidief na een curatieve primaire radiotherapie van het prostaatcarcinoom na een goede afweging voor het voordeel van het beloop van de ziekte bij de individuele patiënt tegenover de toxiciteit de behandeling. Bij voorkeur in behandelend onderzoekverband.	NVvP (Pathologie)	2023	2028	5 jaar	NVvP (Pathologie)	nieuwe wetenschappelijke publicaties over dit onderwerp	
Salvage radiotherapie na voor	NVvP (Pathologie)	2023	2028	5 jaar	NVvP (Pathologie)	nieuwe wetenschappelijke	

het lokaal recidief prostatectomie is een volwaardig alternatief voor directe post-operatieve radiotherapie waarvoor een meerwaarde is aangetoond. Voor de verdere overweging en zie de tekst.						publicaties over dit onderwerp	
--	--	--	--	--	--	--------------------------------	--

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, etc.

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.

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 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.

20 Evidencetabellen

Er zijn geen evidence tabellen bij deze module.

Exclusietabel

Table of excluded studies

Referentie	Reden voor exclusie
Aboufaraj, 2021	Does not answer search question
Abugharib, 2017	Wrong study design
Ajib, 2018	Wrong study design
Barat, 2019	Wrong study design
Bartkowiak, 2018	Wrong study design
Baumgarten, 2020	Wrong study design

Bhindi, 2020	Does not answer search question
Bottke, 2019	Wrong study design
Byun, 2018	Does not answer search question
Carrie, 2019	Does not answer search question
Chen, 2014	Does not answer search question
Chin, 2020	Wrong study design
Crehange, 2014	Wrong study design
Devos, 2019	Wrong study design
Ervandian, 2016	Wrong study design
Ervandian, 2017	Wrong study design
Fossati, 2016	Wrong study design
Fossati, 2018	Wrong study design
Ghadjar, 2015	Does not answer search question
Golbari, 2017	Does not answer search question
Hackman, 2019	Does not answer search question
Hawken, 2019	Does not answer search question
Hennequin, 2017	Wrong study design
Jackson, 2015	Wrong study design
Jiang, 2017	Wrong study design
King, 2016	Does not answer search question
Kneebone, 2018	Wrong study design
Kneebone, 2020	Does not answer search question
Kwon, 2014	Wrong study design
Linares, 2016	Wrong study design
Lohm, 2013	Wrong study design
Matie, 2015	Does not answer search question
Matsumoto, 2021	Wrong study design
Meijer, 2021	Wrong study design
Miszczuk, 2021	Wrong study design
Miyake, 2015	Wrong study design
Parekh, 2013	Guideline, not an original study
Parker, 2020	Does not answer search question
Pfister, 2014	Wrong study design
Ploussard, 2021	Does not answer search question
Punnen, 2013	Does not answer search question
Ramey, 2018	Does not answer search question
Ramsay, 2015	Does not answer search question
Sargos, 2020	Does not answer search question
Shelan, 2014	Wrong study design
Song, 2015	Does not answer search question
Song, 2016	Does not answer search question
Song, 2019	Does not answer search question
Sood, 2021	Wrong study design
Stish, 2017	Wrong study design
Strom, 2014	Wrong study design
Tay, 2019	Wrong study design
Tendulkar, 2016	Wrong study design
Tomita, 2021	Wrong study design
Van Dessel, 2019	Wrong study design

Van Stam, 2016	Does not answer search question
Vale, 2020	Does not answer search question
Valero, 2017	Wrong study design
Valle, 2020	Does not answer search question
Vogel, 2019	Wrong study design
Vora, 2016	Wrong study design
Yutkin, 2014	Does not answer search question

Zoekverantwoording

Zoekstrategie

Database	Zoektermen		
Embase	No.	Query	Results
	#1	'prostate cancer'/exp/mj OR 'oligometastatic prostate cancer'/exp OR 'prostatectomy'/exp/mj OR ((prostat* NEAR/2 (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm*)):ti) OR pca:ti OR mpca:ti OR mhspc:ti	190328
	#2	'prostatectomy'/exp/mj OR (((radical OR total) NEAR/3 prostatectom*):ti,ab,kw)	48944
	#3	'cancer recurrence'/exp OR 'biochemical recurrence'/exp OR recurren*:ti,ab,kw OR relaps*:ti,ab,kw OR ((biochemical NEAR/3 (progression OR failure)):ti,ab,kw)	1199652
	#4	'salvage radiotherapy'/exp OR ((salvage NEAR/3 (local* OR radiotherap* OR radiation)):ti,ab,kw)	4747
	#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2013-2021]/py NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	395
	#6	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*:ti,ab	723324
	#7	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp	3278881

	OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti #8 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 6023286 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR cohort*:ab,ti OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) #9 #5 AND #6 – SR's 36 #10 #5 AND #7 NOT #9 – RCT's 87 #11 #5 AND #8 NOT (#9 OR #10) – observationale studies 193 #12 #8 OR #9 OR #10 316
Medline (OVID)	1 exp *Prostatic Neoplasms/ or exp *Prostatectomy/ or (prostat* adj2 (cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinoma)).ti. or (PCa or mPCa or mHSPC).ti. (143649) 2 exp Prostatectomy/ or ((radical or total) adj3 prostatectom*).ti,ab,kf. (40591) 3 Neoplasm Recurrence, Local/ or (recurr* or relaps*).ti,ab,kf. or (biochemical adj3 (progression or failure)).ti,ab,kf. (802966) 4 (salvage adj3 (local* or radiotherap* or radiation)).ti,ab,kf. (2658) 5 1 and 2 and 3 and 4 (706) 6 limit 5 to ((english or dutch) and yr="2013 -Current") (379) 7 6 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (513) 8 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or (((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (490203) 9 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study

	or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2105819) 10 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3706854) 11 7 and 8 (30) – SRs 12 (7 and 9) not 11 (91) - RCTs 13 (7 and 10) not (11 or 12) (154) – observationale studies 14 11 or 12 or 13 (275)
--	--

Overzicht organisaties

Nummer	Organisatie	Reactie	Naam	Email
1	ZN - Zorgverzekeraars Nederland	Nee	mevr. dr. C. Ritoe	c.odijk@zn.nl
2	NVVP - Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie	Nee	Laura Oterdoom	richtlijnen@nvvp.net
3	NFK - Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties	Nee	Tilly Bouma	t.bouma@nfk.nl
4	ZiNL - Zorginstituut Nederland	Nee	Team richtlijnen	richtlijnen@zin.nl
5	NVVP - Nederlandse Vereniging voor Pathologie	Nee	Bianca van Wetten	kwaliteit@pathology.nl
6	NVVS - Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging Voor Seksuologie	Ja	Henk Elzevier	info@nvvs.info
7	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen	Ja	Wendy Bakker	w.bakker@innovatievegeneesmiddelen.nl
8	NVvR - Nederlandse Vereniging voor Radiologie	Ja	Willy de Keijzer	nvvr@radiologen.nl
9	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd	Ja	Khodeza Koppenol	k.koppenol@igj.nl
10	V&VN - Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland	Ja	Maarten van Elst	richtlijnen@venvn.nl
11	NVU - Nederlandse Vereniging voor Urologie	Ja	Jetty van Ginkel	kwaliteit@nvu.nl
12	NAPA - Nederlandse Vakgroep Physician Assistant (Nederlandse Associatie Physician Assistants)	Nee	Secretariaat NAPA	secretariaat@napa.nl
13	NVRO - Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie	Ja	Hinnen/ Pieters	secretariaat@nvro.nl
14	NVNG - Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde	Ja	Bureau NVNG	info@nvng.nl
15	NIV/NVMO - Nederlandse Internisten Vereniging / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie	Ja	Allert Vos	leeuwen@internisten.nl

Overzicht Commentaar

Nummer	Organisatie	Module	Pagina	Regel	Commentaar	Reactie werkgroepleden
1	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmidde- len	Verantwoording bij Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P5-P13	1	1	• De PASKWIL criteria gebruikt in de module Eerstelijnsbehandeling CRPC voor de richtlijn Prostaatacarcinoom' zijn achterhaald want waren die van de palliatieve uit 2016 ipv de huidige. • Voor de modules die zijn gedeeld werd de search gedaan in mid-2021. Verschillende nieuwe onderzoeken zijn gedaan en afgerond na deze periode met FDA en EMA approvals. • Specifiek voor de module Eerstelijnsbehandeling CRPC voor de richtlijn Prostaatacarcinoom' zijn vanwege deze search timeline PARPi's niet meegenomen voor de volgende vraagstelling: • Wat is de aanbevolen eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een castratie-resistent prostaatacarcinoom (CRPC)? • Is de richtlijncommissie van plan om extra informatie te delen voor de ARSIs in nmCRP? Het was met name door de cieBOM opgemerkt dat deze populatie afwezig is in Nederland: (https://www.nvmo.org/bom/apalutamide-darolutamide-en-enzalutamide-bij-het-niet-gemetastaseerd-castratieresistent-prostaatacarcinoom/).	De werkgroep heeft de regels aangehouden van de PASKWIL criteria van 2016, die criteria van 2023 zijn niet gebruikt. Voor het beoordelen van de kwaliteit van de literatuur is de GRADE-methodiek gebruikt. Progression free survival wordt hier bedoeld en niet overall survival.
2	V&VN - Verpleegkun- digen & Verzorgende n Nederland	Verantwoording bij Module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0 P5-P13	6		Afkorting bij C. Tillier EAVN moet m.i. zijn EAUN	aangepast
3	V&VN - Verpleegkun- digen & Verzorgende n Nederland	Verantwoording bij Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P5-P13	7		(tabel 5?) Afkorting bij C. Tillier EAVN moet m.i. zijn EAUN	aangepast

4	NVVS - Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging Voor Seksuologie	Verantwoording bij Module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0 P5-P13	22		Daarnaast dienen de mogelijke bijwerkingen van lokale therapie (radicale prostatectomie of radiotherapie) met patiënt besproken te worden. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de locoregionale metastasering, levensverwachting én voorkeuren van patiënt dient tot een weloverwogen keuze te worden gekomen over het al dan niet lokaal behandelen in combinatie met ADT. In deze regel wordt als argument bij lokale therapie de mogelijke bijwerkingen aangegeven dat die bij bestraling en radicale prostatectomie moet worden besproken. We weten dat natuurlijk erectieklachten en incontinentieklachten kunnen ontstaan na radicale prostatectomie en bij radiatie de bekende radiatie klachten blaas en darm en tevens de erectieklachten. Opvallend is dat bij ADT geen bijwerkingen worden aangegeven dat deze kunnen zijn zoals libido verlies en osteoporose. Lijkt me verstandig dat ook dit even wordt aangegeven dat ADT niet een onschuldige therapie is zonder bijwerking.	Aanvulling gedaan op deze laatste zin: In geval van ADT dienen ook hiervoor de te verwachten bijwerkingen te worden meegenomen in de overweging.
5	NIV/NVMO - Nederlandse Internisten Vereniging / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie	Verantwoording bij Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P5-P13	34	42	34 regel 42-45 Als er geen bewijs is is het dan een idee om dit weg te laten? Komt ook verderop nog een keer terug	Het klopt dat er geen head-to-head vergelijkingen van bijwerkingen zijn. Het is zinvol om de patiënt te informeren over welke bijwerkingen er zijn, en ook als hier weinig over bekend is.
6	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen		1	1	Soms wordt er gesproken over hormoongevoelige stadium en soms over de castratie gevoelige stadium. Het zou duidelijker zijn voor de lezer om consistent in het woordgebruik te zijn.	De term castratieresistent zal consistent gebruikt worden in de module. Hormoongevoelig wordt verwijderd.
7	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen		37	23	In het voorstel tot actief formuleren van aanbevelingen is de dosis voor docetaxel opgenomen, waarin er wordt gesteld dat er maximaal 10 kuren zou moeten worden gegeven. Het is onduidelijk in de richtlijn hoe men tot dit maximum komt. In de smpc van docetaxel staat hier niks over vermeld. Is dit een off-label advies?	er is bewijs voor meerwaarde van toediening van 10 kuren gebaseerd op de tax 2-3-7 studie en nog één studie. (2 trials)

8	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen		37	23	In het voorstel tot actief formuleren van aanbevelingen wordt er een advies gegeven over de inzet van chemotherapie en abiraterone of enzalutamide. Eerder in de richtlijn is er aangegeven dat er geen verschil is in de effectiviteit. Deze aanbeveling behoeft derhalve meer uitleg (bijv op basis van EMA label).	Het klopt niet dat er geen verschil is in effectiviteit; er is wel sprake van gelijke overleving. Er heeft geen head-to-head comparison plaatsgevonden, al lijken de overlevingswinsten wel vergelijkbaar.
9	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	14	4	De uitgangsvraag is breed gesteld en in de richtlijn zou er dus voor de volledigheid rekening gehouden moeten worden met alle mogelijke eerstelijnsbehandelingen bij patiënten een CRPC. Dit is hier niet het geval. In Nederland is de PARP-remmer olaparib sinds 2020 vergoede zorg en wordt dit in de klinische praktijk gebruikt. Olaparib zou ook als eerstelijnsbehandeling CRPC ingezet kunnen worden, gezien de indicatie voor olaparib is: “monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en BRCA1/2 mutaties (kiembaan en/of somatisch) die progressie vertonen na eerdere behandeling die een NHA/ARSI bevat. Patiënten kunnen ook in de mHSPC setting behandeld zijn met een ARSI en komen daardoor in aanmerking voor olaparib indien zijn een BRCA1 of BRCA2 mutatie hebben. De module is nu onvolledig, doordat de aanbevelingen zich beperken tot ARSI, chemotherapie en radioligand therapie.	De indicatie voor een behandeling met olaparib, is een aangetoonde BRCA1 /2 mutatie en een eerdere behandeling met een ARSI. Voor alle synchroon gemetastaseerde prostaatkankers (met skeletmetastasen) bestaat er een indicatie voor een behandeling met een ARSI. Daarmee bestaat er een indicatie voor olaparib behandeling bij falen op een ARSI, en daarmee bereiken van het mCRPC stadium, en genoemde genmutaties. Zo kan olaparib een eerste lijn behandeling in het mCRPC stadium zijn. Echter, olaparib wordt veelal gebruikt in een latere lijn in het mCRPC stadium (vaak omdat moleculair onderzoek pas op een later moment wordt ingezet). Het is derhalve een bewuste keuze geweest om olaparib niet in het document ‘eerste lijn mCRPC behandeling’ op te nemen. De tekst is niet aangepast.
10	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd	Overig commentaar bij Module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0	14	11	De gebruikte taal is zowel Nederlands als Engels, vb op pag. 14 r11 Nederlands wat op r21 (zonder duidelijke reden) over gaat in Engels.	Het klopt inderdaad dat in dit format het Nederlands en Engels in elkaar overlopen. Er is FMS breed afgesproken dat alle teksten rondom de literatuuranalyse (zoeken en selecteren, samenvatting literatuur, conclusies en evidence en risk of bias en exclusie tabellen) in het Engels worden gemaakt - om in de toekomst uitwisseling met andere richtlijnmakers te bevorderen. Alle teksten die relevant zijn voor de besluitvorming van richtlijngebruikers (inleiding, uitgangsvraag, aanbevelingen en overwegingen) zijn in het Nederlands geschreven. Wanneer de module geupload is op de richtlijndatabase, zullen deze stukken tekst op verschillende tabbladen staan en zal het verschil in taal minder opvallen.
11	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd	Overig commentaar bij Module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0	14	11	Regelnummering ontbreekt in hele module, dat maakt becommentariëren in ieder geval wat omslachtig.	dank voor uw opmerzaamheid, terechte opmerking.

12	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd	Overig commentaar bij Module Eerstelijnsbehandeling CRPC	14	16	De gebruikte taal is zowel Nederlands als Engels, ter illustratie pag. 14, op r16 is het NL om bij r25 over te gaan op Engels.	Het klopt inderdaad dat in dit format het Nederlands en Engels in elkaar overlopen. Er is FMS breed afgesproken dat alle teksten rondom de literatuuranalyse (zoeken en selecteren, samenvatting literatuur, conclusies en evidence en risk of bias en exclusie tabellen) in het Engels worden gemaakt - om in de toekomst uitwisseling met andere richtlijnmakers te bevorderen. Alle teksten die relevant zijn voor de besluitvorming van richtlijngebruikers (inleiding, uitgangsvraag, aanbevelingen en overwegingen) zijn in het Nederlands geschreven. Wanneer de module geupload is op de richtlijndatabase, zullen deze stukken tekst op verschillende tabbladen staan en zal het verschil in taal minder opvallen.
13	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd	Overig commentaar bij Module Lokaal recidief	14	22	De gebruikte taal is zowel Nederlands (r22) als Engels (r26) door elkaar. Pagina 14 aangehaald ter illustratie. Betreft een Nederlandse richtlijn, als het echt wenselijk is om Engelse teksten te gebruiken kan dan worden geduid waarom daarvoor is gekozen?	Het klopt inderdaad dat in dit format het Nederlands en Engels in elkaar overlopen. Er is FMS breed afgesproken dat alle teksten rondom de literatuuranalyse (zoeken en selecteren, samenvatting literatuur, conclusies en evidence en risk of bias en exclusie tabellen) in het Engels worden gemaakt - om in de toekomst uitwisseling met andere richtlijnmakers te bevorderen. Alle teksten die relevant zijn voor de besluitvorming van richtlijngebruikers (inleiding, uitgangsvraag, aanbevelingen en overwegingen) zijn in het Nederlands geschreven. Wanneer de module geupload is op de richtlijndatabase, zullen deze stukken tekst op verschillende tabbladen staan en zal het verschil in taal minder opvallen.
14	NIV/NVMO - Nederlandse Internisten Vereniging / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	15	0	The working group defined the limits of clinical relevance for the crucial outcome measure 'overall survival'; an overall survival benefit >12 weeks OR a hazard ratio ≤ 0.7 due to treatment, which is in line with the current PASKWIL criteria used by the 'NVMO commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (cieBOM) to evaluate palliative treatments. For the other outcomes (survival, toxicity, quality of life), the GRADE default limits $\leq 0.8HR/RR \geq 1.25$ were used, unless different limits for clinical relevance were given by the included studies, wat bedoelen ze hier met survival, klaarblijkelijk geen overall survival, maar wat dan wel?	De werkgroep heeft de regels aangehouden van de PASKWIL criteria van 2016, die criteria van 2023 zijn niet gebruikt. Voor het beoordelen van de kwaliteit van de literatuur is de GRADE-methodiek gebruikt. Progression free survival wordt hier bedoeld en niet overall survival.

15	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmidde- len	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	15	36	Er wordt gesteld dat de klinische relevantie voor OS in lijn is met de huidige PASKWIL criteria. Echter, de criteria die worden genoemd zijn achterhaald, gezien er nu een overall survival benefit van >16 weken EN een hazard ratio ≤ 0.7 wordt gesteld. Daarbij is het voor de volledigheid juist om er bij te vermelden dat progressie-vrije overleving (PFS) in de palliatieve setting ook als klinisch relevant eindpunt wordt meegenomen door de BOM.	De werkgroep heeft de regels aangehouden van de PASKWIL criteria van 2016, die criteria van 2023 zijn niet gebruikt. Voor het beoordelen van de kwaliteit van de literatuur is de GRADE-methodiek gebruikt. Progression free survival wordt hier bedoeld en niet overall survival.
16	NVRO - Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie	Module Lokaal recidief P14-P18	16	21	regelnr 21;27: De referenties in het document ontbreken op sommige plekken	referentie aangevuld
17	NVRO - Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie	Module Lokaal recidief P14-P18	16	26	Alhoewel er geen gerandomiseerde studies zijn, is er vrij consistente en uitgebreide data bekend uit case-series/ gepubliceerde prospectieve cohorten t.a.v. met name salvage brachytherapie zoals opgesomd in de MASTER studie. Op basis hiervan kan weliswaar geen vergelijking gemaakt worden met een expectatief beleid (danwel uitgestelde HT) maar kan wel degelijk een inhoudelijke uitspraak gedaan worden m.b.t. de te verwachten toxiciteit (met name GU, nauwelijks GE) maar ook de voordelen: dat er alsnog genezing kan worden bereikt in een weliswaar selecte groep patiënten. Wat ons betreft ook belangrijk om op te merken dat de langste en meeste ervaring bestaat met salvage brachytherapie. Dit komt ook uit de in de MASTER studie (ontbrekende ref p 16; regel 27).	Dit staat vermeld op blz 16 regel 26-28. Zin over dat er geen aanbeveling gedaan kan worden voor verschillende salvage opties is weggehaald.
18	NVRO - Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie	Module Lokaal recidief P14-P18	17	4	Op welke wijze zal de PERYTON studie informatie verschaffen t.a.v. de waarde van de PSMA PET?	De waarde van PSMA-PET is nog niet duidelijk; mogelijk wordt er met PSMA-PET betere imaging geleverd. De PERYTON studie kan mogelijk meer duidelijkheid verschaffen over het optimaliseren van imaging. Het gebruik van moderne imaging middels PSMA-PET wordt onderzocht in de PERYTON studie.
19	NVRO - Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie	Module Lokaal recidief P14-P18	17	9	Regel 9; 21; 29 Uit de MASTER systematische meta-analyse van Valle is HDR brachytherapie de enige bestralingsmodaliteit die EN een lagere ernstige GU tox toont dan operatie, EN een lagere GE tox dan operatie. De conclusie van deze paper is dan ook: Five-year RFS was similar across modalities on meta-regression, although differences in severe GU and GI toxicity appear to favor reirradiation, particularly HDR brachytherapy.	conclusies van de MASTER Valle, european eurology, 2021 toegevoegd aan de overwegingen - hierin worden alle radiotherapeutische opties genoemd.

20	NVRO - Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie	Module Lokaal recidief P14-P18	17	22	De uitspraak dat d.m.v. MRI versneller het makkelijker en veiliger wordt om salvage therapie aan te bieden wordt niet ondersteund door een wetenschappelijk onderbouwing. Voorstel is om dit neutraler te houden zonder iets te noemen over techniek of voordeel van MR linac.	Eens. Zin over MRI-versneller weggehaald.
21	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidsorg en Jeugd	Module Lokaal recidief P14-P18	17	38	'Overweeg', 'goed geïnformeerd', 'goede afweging', 'is een volwaardig alternatief', 'een meerwaarde' : niet SMART geformuleerd.	Er is weinig wetenschappelijk bewijs en ook geen andere reden om de ene behandeloptie boven de andere te prefereren. De werkgroep heeft daarom gekozen voor zwakke aanbevelingen.
22	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidsorg en Jeugd	Module Lokaal recidief P14-P18	17	38	Het advies wordt niet ondersteund door wetenschappelijk bewijs.	Helaas is er zeer weinig wetenschappelijk bewijs te vinden over deze klinische vraagstelling. De werkgroep formuleert daarom, bij gebrek aan bewijs, aanbevelingen op basis van expert opinion en consensus.
23	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidsorg en Jeugd	Module Lokaal recidief P14-P18	17	38	Lijkt te gaan om twee aanbevelingen met ieder een andere uitgang situatie, werk dan met aparte aanbeveling blokken of nummering.	De werkgroep is van mening dat de aanbeveling in deze layout logischer lezen dan wanneer genummerd en recht doet aan het feit dat er weinig wetenschappelijk bewijs is.
24	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	21	18	In de concept richtlijn staat "According to the PROSPER research group itself, one event (of five) of myocardial death in the treatment group could have been related to the treatment medication (Smith, 2021; Sternberg, 2021)." In de PROSPER publicatie van Sternberg (2020) staat echter het volgende: "None of the cardiovascular events that led to death in the trial were considered by the investigators to be related to treatment with enzalutamide." Dit is in tegenspraak met elkaar. De omschreven referentie, van Sternberg in 2021, kunnen wij niet terugvinden, ook niet in de referentielijst van de conceptrichtlijn (pg 40)	Het klopt dat de referentie Sternberg 2021 niet bestaat (niet in de referentie lijst en ik kan deze ook niet in PubMed vinden). Dit zal Sternberg 2020 zijn (de originele publicatie van de PROSPER studie). Het is ook waar dat de auteurs van de PROSPER studie beweren dat geen van de dodelijke cardiovasculaire events aan enzalutamide behandeling kunnen worden toegeschreven. Dit is nu gecorrigeerd in de tekst. Wel is nu toegevoegd dat het percentage doden ten gevolge van een cardiovasculair event <1% was in de controle groep en 2% in de enzalutamide behandelde groep. Verder hoort de referentie van Smith 2021 niet bij de beweringen over de PROSPER studie, en is verwijderd.
25	NVvR - Nederlandse Vereniging voor Radiologie	Module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0 P14-P24	23	0	De NVvR zou graag van de richtlijnenwerkgroep vernemen of door deze moduleaanpassing het aantal PMSA PET-CT's zal gaan stijgen en om hoeveel scans dit op jaarbasis gaat, om een inschatting te kunnen maken wat de impact is voor onze dagelijkse praktijk (capaciteit PET-Ct scanners/personeel).	De Nederlandse richtlijn schreef in een eerdere versie reeds voor om bij verdenking op metastasen een PSMA-PET/CT te maken, derhalve is het niet de verwachting dat deze aanbeveling het aantal PSMA-PET/CT's zal doen toenemen.

26	NIV/NVMO - Nederlandse Internisten Vereniging / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie	Module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0 P14-P24	23	0	De aanbeveling die daar staat snap ik niet goed. De voor en nadelen moeten zorgvuldig worden afgewogen. Eerder in het document staat bij alle vragen dat het voordeel “unclear” is of dat er “no evidence” is. Op welke manier moet er dan zorgvuldig worden afgewogen? Miischien goed om dan ook de voordelen zoals ze worden gezien door de experts nog wat meer toe te lichten.	De voor- en nadelen zijn respectievelijk de (beperkte) kans op curatie of verlenging van progressievrije overleving danwel uitstel van hormonale therapie tegenover de bekende bijwerkingen van de lokale behandeling. Counseling in de spreekkamer kan conform plaatsvinden.
27	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd	Module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0 P14-P24	23	25	‘ Overweeg lokale behandeling’, ‘ weeg zorgvuldig af’: niet SMART geformuleerd. Het advies wordt niet ondersteund door wetenschappelijk bewijs.	De werkgroep is van mening dat ondanks het feit dat hard wetenschappelijk bewijs in de vorm van bijvoorbeeld gerandomiseerd onderzoek ontbreekt, er wel degelijk een advies gegeven moet en kan worden over de inzet van dergelijke behandelingen aangezien deze op dit moment veelvuldig in Nederland worden toegepast. Met de huidige formulering probeert de werkgroep te benadrukken dat bij gebrek aan bewijs van een hoog niveau in elk individueel geval opnieuw de afwegingen moeten worden gemaakt en gedocumenteerd.
28	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd	Module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0 P14-P24	23	25	Is nu één blok tekst, kan overzichtelijker worden door vb nummering toe te passen op de drie aanbevelingen die erin vermeld worden.	Nummering voor de drie formuleringen van aanbevelingen is akkoord en aangepast.
29	NVNG - Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	33	10	Ik heb moeite met de formulering van de GRADE conclusie tav Toxiciteit op blz 33. “Radioligand therapy versus placebo results in comparable adverse events any grade and adverse events $\geq$ grade 3 in patients with mCRPC.”. Het 2e deel van de zin over “adverse events $\geq$ grade 3” is redundant als je al een uitspraak hebt gedaan over “any grade”. Wat vermoedelijk wordt bedoeld is “...and more specifically...”, maar nu moet ik die zin 3x lezen voor ik begrijp wat ze willen zeggen.	Conclusie is (miniem) aangepast zoals voorgesteld.
30	NVNG - Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	33	12	Moeite met de formulering van de GRADE conclusie tav Toxiciteit op blz 33. “Radioligand therapy versus placebo results in comparable adverse events any grade and adverse events $\geq$ grade 3 in patients with mCRPC.”. Het 2e deel van de zin over “adverse events $\geq$ grade 3” is redundant als je al een uitspraak hebt gedaan over “any grade”. Wat vermoedelijk wordt bedoeld is “...and more specifically...”, maar nu is deze zin lastig te begrijpen.	Conclusie is (miniem) aangepast zoals voorgesteld.

31	NVNG - Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	33	15	Deze Richtlijn zegt: 4. Quality of life Moderate GRADE Radium-223 therapy versus placebo probably results in comparable quality of life at follow up compared to baseline in patients with mCRPC. Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018. Volgens de NVNG is dat niet correct: A significantly higher percentage of patients who received radium-223, as compared with those who received placebo, had a meaningful improvement in the quality of life according to the FACT-P total score (i.e., an increase in the score of ≥ 10 points on a scale of 0 to 156, with higher scores indicating a better overall quality of life) during the period of study-drug administration (25% vs. 16%, $P=0.02$). The mean change in the FACT-P total score from baseline to week 16 significantly favored the radium-223 group, as compared with the placebo group (-2.7 vs. -6.8, $P=0.006$). Volgens hun eigen literatuur: Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.	De werkgroep ziet eenzelfde verandering, maar is van mening die dit verschil in kwaliteit van leven niet klinisch relevant is. Conclusie is aangepast qua formulering om dit duidelijker te maken.
----	---	--	----	----	---	--

32	NVU - Nederlandse Vereniging voor Urologie	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	34	10	"Commentaar op de richtlijn mCRPC Aanvulling op p 34 r.10. De gemiddelde overleving van uitgezaaide prostaatkankerpatiënten is 26 maanden vanaf het moment dat patiënt castratieresistent is (Westgeest, 2018). Kijken we naar het advies van de richtlijn voor castratieresistente prostaatkankerpatiënten in de richtlijndatabase van de Federatie Medisch Specialisten dan wordt gesteld aan de hand van de beperkte beschikbare literatuur dat continueren van hormonale therapie niet zinvol is (Federatie Medisch Specialisten, 2016). Desondanks is het advies om de hormonale therapie te continueren. Dat wil zeggen dat voor een gemiddelde overleving van 26 maanden een patiënt gemiddeld 4.3 injecties krijgt die niets toevoegen. Deze injecties kosten €455-486 exclusief apothekersfee en verrichting, wat neerkomt op tenminste €1957 per patiënt. In het Integraal Zorgakkoord(IZA) is de term "Passende Zorg", de basis van het akkoord tussen overheid en zorginstanties om een transitie in de zorg te bewerkstelligen (Zorginstituut Nederland, 2022). Het Kader passende zorg beschrijft in hoofdlijnen wat er van alle partijen wordt verwacht (Wijma, 2022). Een van de belangrijkste doelstellingen is het verminderen van overbodige zorg. Onder overbodige zorg verstaan we zorg met een verwaarloosbaar of geen effect (Brownly et al., 2017). In het algemeen overlijdt 75% van de mensen aan een ziekte met toenemende zorgbehoefte (Gómez-Batiste et al., 2014).	Terechte opmerking, het is eigenlijk niet bekend (bewijs over kwaliteit van leven of overleving) of het zinvol is om door te gaan met hormonale therapie. Op basis van fysiologie (zo lang je behandelt) lijkt het geven van hormoontherapie wel zinvol, en wordt het ook door andere buitenlandse richtlijnen aanbevolen. In alle beschreven trials is men wel doorgegaan met hormoontherapie. Dit wordt wel benoemd als kennislacune.
33	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmidde len	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	34	23	•mCRPC: "Hierdoor konden deze middelen niet volgens PASKWIL criteria worden beoordeeld." In 2022 heeft de CieBOM een herbeoordeling gedaan op basis van langere termijn data van de studies en beoordeeld dat enzalutamide (PROSPER studie) voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling.	Dit zal worden meegenomen bij een volgende update van de richtlijn.

34	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmidde len	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	34	23	•Achtergrond CieBOM advies nmCRPC: - oIn 2019 en 2020 gaf de commissie BOM al oordeel over de SPARTAN-, ARAMIS- en PROSPER studies. Het primaire eindpunt van deze studies was metastasevrije overleving (MFS). Door dit ongebruikelijke eindpunt van de studies en het ontbreken van mature data over de totale overleving (OS), konden deze destijds niet volgens de PASKWIL-criteria beoordeeld worden. - oRecent zijn van deze drie studies aanvullende resultaten met OS-data gepubliceerd. Dit rapport is een aanvullende beoordeling van de nieuw gepubliceerde resultaten. - oEr is een EMA-autorisatie voor apalutamide, darolutamide en enzalutamide voor de behandeling van volwassen mannen met nmCRPC met een hoog risico op het ontwikkelen van metastasen. •Conclusie van de herbeoordeling: - oSPARTAN / apalutamide: Dit resultaat voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling voor een positief advies. - oARAMIS /darolutamide: Dit resultaat kan niet volgens de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling beoordeeld worden in verband met een mediane follow-up van minder dan 36 maanden. - oPROSPER / enzalutamide: Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling. Volledige advies nmCRPC Cie BOM:	Deze studies zijn gepubliceerd na de zoekdatum van onze module. Dit zal worden meegenomen bij een volgende update van de module.
35	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmidde len	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	34	26	Er wordt gesteld dat er feitelijk voor drie verschillende klassen behandelingen gekozen kan worden. Dit is onjuist. Men kan ook kiezen voor de klasse PARP-remmer (olaparib). Ook deze behandeling wordt vergoed, is beschikbaar en er is wisselende hoeveelheid ervaring mee,	In de overwegingen wordt nu olaparib genoemd als een behandelmogelijkheid.
36	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmidde len	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	35	3	Er wordt gesteld dat patiënten in het castratie gevoelige stadium veelal worden behandeld met chemotherapie of een ARSI. Hoewel dit in de meeste gevallen correct is, is er ook de mogelijkheid om te behandelen met triple therapie in een selecte groep patiënten (ARSI+Chemotherapie+ADT). Deze informatie zou voor de volledigheid wel opgenomen moeten worden in de richtlijn, gezien dit de keuze voor een eerstelijnsbehandeling in mCRPC kan beïnvloeden.	In de module over hormoongevoelig carcinoom wordt er naar gerefereerd in de hormoongevoelige fase.
37	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmidde len	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	35	17	Op het moment van schrijven van de richtlijn was ook al olaparib een behandeloptie voor een selecte groep patiënten die hiervoor in aanmerking zou komen. Deze zou moeten worden toegevoegd.	In de overwegingen wordt nu olaparib genoemd als een behandelmogelijkheid.

38	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	36	32	nmCRPC "Daarnaast hadden de studies niet overall survival als primair eindpunt. Daarmee is het advies om patiënten te vervolgen tot aantoonbare metastasen (CT, skelet scan) en dan vervolgbehandeling te overwegen." Hier is een discrepantie tussen de richtlijn en het CieBOM advies, wat in 2022 positief adviseerde over enzalutamide als behandeloptie. Zie comment hierboven.	Inderdaad, cieBOM heeft de PROSPER studie positief beoordeeld. Dit op basis van kwaliteit van de studie en PASKWIL criteria. De richtlijn commissie heeft belangrijke twijfels aan het bestaan van de beschreven populatie en daarmee relevantie van het onderzoek en komt tot de gestelde aanbevelingen. De tekst is niet aangepast.
39	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	37	21	Zie vorige comment.	zie vorige reactie op commentaar
40	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	37	22	'Voorstel... aanbevelingen': deze eerste zin lijkt bedoeld voor de werkgroep, niet voor de gebruikers van de richtlijn.	dat klopt! Tekst verwijderd.
41	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	37	22	'Overweeg', 'chemo-fit' en 'beperkte lymfkliermetastasering' : niet SMART geformuleerd	Ter kennisgeving aangenomen. De werkgroep is van mening dat de modules voldoende duidelijk de boodschap overbrengen naar de beoogde gebruikers.

42	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmidde- len	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	37	23	Mbt de zin “Overweeg radium-223 (6 injecties gegeven met intervallen van 4 weken) bij beperkte lymfekliermetastasering en afwezigheid van viscerale metastasen en contra-indicaties voor ARSI en chemotherapie.” Contra-indicaties voor ARSI en chemotherapie is niet in ijn met de indicatie en beoogde inzet. De indicatie tekst zoals in bijsluiter luidt: “Xofigo monotherapie of in combinatie met een luteïnizing hormone-releasing hormone (LHRH)-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatkarcinoom (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen voor mCRPC (andere dan LHRH-analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling (zie rubriek 4.4).” Wij verzoeken dit aan te passen naar “progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen of die niet in aanmerking komen voor ARSI en chemotherapie”	In de aanbevelingen staat reeds dat radium therapie gegeven kan worden wanneer er geen andere behandelopties zijn
----	---	--	----	----	---	---

43	NVU - Nederlandse Vereniging voor Urologie	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	37	"Daarmee lijkt er ook de weg open om alle overige medicatie niet tot aan de dood te continueren. De laatste week voor het overlijden voegen deze middelen niets meer toe, immers patiënt gaat toch dood. Dat geldt ook voor de laatste 3 maanden in het algemeen. Zware behandelingen geven juist complicaties naar mate de conditie van patiënt afneemt en de medicatie langer gegeven wordt terwijl het effect van deze behandelingen afneemt. In Nederland werd dit retrospectief onderzocht voor patiënten tussen 2010 en 2016. Van 2429 patiënten ontving 41% van de patiënten met eindstadium gemetastaseerd prostaatcarcinoom een hoog-intensieve behandeling in de laatste drie levensmaanden (Westgeest et al., 2021). In de laatste 3 maanden had 24% twee of meer ziekenhuisopnames en 2% had een ICU opname. De belangrijkste redenen voor opname waren complicaties van de ziekte (24%), behandeling (10%), bloedtransfusie (8%) en diagnostische evaluatie (7%). Hoe kunnen we overbodige zorg voorkomen? Om te beginnen kan het helpen om te voorspellen wanneer een patiënt beland in de laatste levensfase. Het doel is een eindelevenplan op te stellen dat in werking treedt op het moment dat klachten ontstaan (Thomas, 2003). Helaas hebben medisch specialisten over het algemeen de neiging hebben om de levensverwachting te overschatten (Viganò et al., 2000; Gwilliam et al., 2013). De schatting van de prognose van een verpleegkundige die een gesprek heeft	Hartelijk dank voor de opmerking. Het is inderdaad lastig om prospectief een inschatting te geven. Dit valt buiten de scope van de nu geupdate modules.
----	---	--	----	--	---

44	NVU - Nederlandse Vereniging voor Urologie	Module Eerstelijnsbehandeling CRPC P14-P40	37	"Je kan hieruit concluderen dat: Het voorkomen van overbodige zorg is een kerndoel van het Nederlandse overheidsbeleid terwijl medisch specialisten 27% meer zorg aanbieden dan reëel is. Het helpt om de levensverwachting te schatten en dat globaal met patiënten te bespreken. Indien een gesprek plaatsvindt in de laatste 6 levensmaanden met een gespecialiseerde verpleegkundige (dat wil zeggen in palliatieve zorg) dan verbetert de kwaliteit van leven en worden de zorgkosten gehalveerd. Mijn advies voor de richtlijn zou zijn: 1. Medicatie als Enzalutamide of Abiraterone en chemotherapie moeten niet meer in de laatste 3 maanden voor het overlijden gegeven worden omdat voor deze periode niet meer is aangetoond dat zij voldoende meerwaarde opleveren. Hiermee wordt een medisch specialist gedwongen om regelmatig na te denken over de levensverwachting van zijn of haar patiënt. 2. Verwijs iedere patiënt in de laatste levensfase, dat wil zeggen 3 tot 6 maanden voor het te verwachte overlijden (In de studie van Boddaert was dat 6 maanden) naar het palliatief team voor een gesprek. Literatuur: Boddaert, M. S. Quality Palliative Care for All. Want it. Towards death, while alive. (2023). Proefschrift. Leids Universitair Medisch Centrum. Festen, S., Kok, M., Hopstaken, J. S., van der Wal-Huisman, H., van der Leest, A., Reyners, A. K. L., de Bock, G. H., de	Hartelijk dank voor de opmerking. Het is inderdaad lastig om prospectief een inschatting te geven van de overleving. Dit valt buiten de scope van de nu geupdate modules. In kader van samen beslissen dient de onzekerheid over de overlevingsduur besproken te worden met de patiënt. ad 2. meenemen in de module palliatieve zorg bij een update, tenzij het wordt behandeld in de richtlijn Palliatieve zorg die momenteel wordt geschreven
----	---	--	----	---	--

Overige opmerkingen

Nummer	Organisatie	Overige opmerkingen	Reactie werkgroepleden
1	ZN - Zorgverzekeraars Nederland	"Hartelijk dank voor het toesturen van de modules richtlijn Prostaatcarcinoom. Zorgverzekeraars Nederland vertrouwt erop dat de opstellers in dit document beschreven hebben wat goede zorg is. Wij willen hen erop wijzen dat de beschrijving van goede zorg, niet betekent dat het ook een verzekerde prestatie betreft. De Zorgverzekeraars zijn gehouden aan de zorgverzekeringswet. Voordat een verzekerde aanspraak heeft op vergoeding van een bepaalde vorm van zorg, zal de Zorgverzekeraar moeten vaststellen of er sprake is van rechtmatige en doelmatige zorg. Wij adviseren daarom om: 1) Onderstaande disclaimer op te nemen in de Richtlijn Een Richtlijn beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Ook is niet alle in de Richtlijn beschreven zorg, automatisch onderdeel van het verzekerde pakket. 2) Duidelijk in de Richtlijn aan te geven, indien van toepassing, wat het standpunt is van het Zorginstituut. Zorgverzekeraars zijn verplicht, conform deze standpunten, zorg in te kopen.	Ter kennisgeving aangenomen.
2	NVVP - Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie	Ik vermoed dat wij (de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, afkorting NVvP met een kleine v), verward zijn met de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP). De afkorting van de vereniging staat niet goed in de richtlijn (daar staat NVvP, maar moet NVVP zijn), en vervolgens weer niet in de selectielijst van dit commentaarformulier (daar staat NVVP maar moet NVvP zijn). We zien geen overlap met het expertisegebied van de psychiater en onthouden ons daarom van commentaar.	Deze aanname is correct. Excuses en toch hartelijk dank voor uw reactie.
3	NFK - Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties	Patiëntenparticipatie voor deze richtlijn loopt helemaal via de Prostaatkanker Stichting (Agnes Pap). Wij hebben hier verder geen bemoeienis mee.	Ter kennisgeving aangenomen.

4	ZiNL - Zorginstituut Nederland	Geachte heer/mevrouw, Hartelijk dank voor uw e-mail. Het Zorginstituut heeft uw e-mail in goede orde ontvangen. Indien het onderwerp van de te beoordelen richtlijn(en) raakvlakken heeft met de lopende activiteiten van Zorginstituut Nederland zullen wij contact met u opnemen. Indien wij besluiten om over te gaan tot inhoudelijke reactie zal u deze van ons ontvangen binnen de door u gestelde termijn. We ontvangen graag eventuele vervolg-e-mails. Het Zorginstituut ziet graag dat richtlijnen aangeboden worden voor opname in het Register (een digitaal overzicht van kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten dat voor iedereen toegankelijk en kosteloos te gebruiken is). We hopen u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Mocht u na het lezen van dit bericht nog vragen hebben, kunt u ons mailen op Richtlijnen@zinl.nl. Met vriendelijke groet, Team richtlijnen	Ter kennisgeving aangenomen. Wij zullen de versie van de modules dat ter autorisatie gestuurd wordt met u delen.
5	VIG - Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen	Soms wordt er gesproken over hormoongevoelige stadium en soms over de castratie gevoelige stadium. Het zou duidelijker zijn voor de lezer om consistent in het woordgebruik te zijn.	dank voor de opmerkzaamheid! De term castratieresistent zal consistent worden gebruikt in de richtlijn. Hormoongevoelig wordt verwijderd
6	NVvR - Nederlandse Vereniging voor Radiologie	-	Ter kennisgeving aangenomen.
7	IGJ - Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd	Fijn dat de aanbevelingen in actieve stijl zijn geformuleerd, dat helpt de gebruiker.	Hartelijk dank! Ter kennisgeving aangenomen.
8	NVNG - Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde	Excuses voor de vertraging in het invullen van het commentaarformulier.	Fijn dat het toch gelukt is en dank! Ter kennisgeving aangenomen.
9	NIV/NVMO - Nederlandse Internisten Vereniging / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie	Allert Vos Namens interne commissie/ werkgroep: bestuur NVMO	Ter kennisgeving aangenomen.