

5

# Module

## Gecombineerde therapie bij nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom 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 GECOMBINEERDE HORMONALE- EN CHEMOTHERAPIE BIJ NIEUWE M+ VOOR DE  
RICHTLIJN PROSTAATCARCINOOM

©2018

5

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

030 282 32 18

[nvu@xs4all.nl](mailto:nvu@xs4all.nl)

10

[www.nvu.nl](http://www.nvu.nl)

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.

50

## Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep.....	4
5	Verantwoording.....	5
	Module Gemetastaseerd prostaatcarcinoom.....	14
	Bijlagen bij hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom.....	31

## 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
- Drs. R.J. van Alphen, internist-oncoloog werkzaam in het ETZ
- Drs. R. van der Giessen, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatkankerstichting
- 10 • Prof. dr. L. Incrocci, radiotherapeut-oncoloog, werkzaam in het Erasmus MC, NVRO
- Dr. M.J.R. Janssen, nucleair geneeskundige, werkzaam in het RadboudUMC, NVvN
- 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
- 15 • 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
- 20 • 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
- 25 *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
- 30 • 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

15

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire

geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

20

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en

Oncologie

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Prostaatankerstichting

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

25

#### **Belangrijkste wijzigingen**

ten opzichte van vorige versie: (INVULLEN)

Regiehouder(s): Nederlandse Vereniging voor Urologie

#### *Algemene gegevens*

30

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten ([www.kennisinstituut.nl](http://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

35

van de richtlijn.

### **Belangenverklaringen**

40

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstreming 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 d	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
* Van Moorselaar	Uroloog, Amsterdam UMC	Advisory board: Astellas, AstraZeneca Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme: Betaald 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) - 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	Geen.	Geen actie.

		hormonale behandeling 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	Geen actie. Vergoedingen industrie en onderzoek gefinancierd door industrie

			Participatie industry sponsored Studies van: Merck, Astellas, Jansen, Bayer, Astra Zeneca.  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 Isala, Zwolle	Lid commissie OOM (NVMO), aanvragen van off label indicaties voor oncologische middelen, vacatie 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 woren 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	ja, Studies met Pfizer, Bayer, Astellas,	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.		
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 ProstaatKankerStichtin g (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	Research Grants (CWZ): KWF, Besins Health Care  Contracted research (CWZ): Janssen, Eli Lilly, Astellas, Blue Earth Diagnostics, Bayer, SPL Medical, QED Therapeutics	

		Lid Wetenschappelijke Commissie (NVU)	Advisory Boards: Astellas, Janssen, 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*

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.

30

#### *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.

35

#### *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

- 40 Aan de hand van specifieke zoektermen werd gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd

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

5

10 *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:

15

- 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.

20

25

*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/>).

30

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

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

35

*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](mailto:secretariaat@kennisinstituut.nl)

10

### 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.
- 15 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [http://richtlijndatabase.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijndatabase.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](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html). 2013.
- 20 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.

25

## Module Gemetastaseerd prostaatkarcinoom

### Submodule Behandeling hormoongevoelig synchroon gemetastaseerd prostaatkarcinoom

#### Inleiding

5 Hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatkanker wordt gekenmerkt door uitgezaaide  
ziekte die kan worden geremd door hormoondeprivatietherapie (ADT) hetzij medicamenteus,  
hetzij middels subcapsulaire orchidectomie, waardoor de serumtestosteronspiegels verlaagd  
worden tot castratieniveau. Staat strikt genomen buiten beschouwing van deze module, maar  
10 ihkv kostenbesparing en minder bijwerkingen lijkt er een grotere plaats voor de  
orchidectomie, met wel als nadeel een narcose / operatie. Het definitieve karakter is juist een  
pre. Sinds 2015 worden geselecteerde patiënten bovendien behandeld met chemotherapie  
of een androgeenreceptor-signaleringsremmer (ARSI). Onlangs zijn combinaties van  
androgeendeprivatietherapie (ADT) en verschillende ARSI's, chemotherapie of  
15 bestralingstherapie toegevoegd als behandelingsstrategie. Deze module gaat over de  
volgende behandelstrategieën:

- nieuwe middelen in deze setting in combinatie met ADT, namelijk: abirateron,  
enzalutamide en apalutamide;
- nieuwe behandeling in combinatie met ADT, namelijk uitwendige radiotherapie;
- reeds bekende chemotherapiebehandeling in combinatie met ADT, namelijk  
20 docetaxel.

In deze module wordt onderscheid gemaakt tussen hoog volume en laag volume ziekte.  
Hoog volume ziekte wordt gedefinieerd als ( $\geq 4$  botmetastasen inclusie  $\geq 1$  buiten  
wervelkolom of bekken of viscerale metastasen). Laag volume ziekte betreft  
25 gemetastaseerde ziekte dat niet aan de criteria van hoog volume voldoet.

#### Uitgangsvraag (NL)

Wat is de rol van ADT in combinatie met een androgeenreceptor-signaleringsremmer (ARSI) of  
chemotherapie of bestraling in vergelijking met alleen ADT bij de behandeling van patiënten  
30 met nieuw gediagnosticeerde hormoongevoelige gemetastaseerde prostaatkanker?

#### Clinical question (ENG)

What is the role of ADT combined with an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI) or  
chemotherapy or radiation compared to ADT alone in the treatment of patients with newly  
35 diagnosed hormone-sensitive metastatic prostate cancer?

#### Search and select

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

40 What is the effect of ADT combined with an ARSI or chemotherapy or radiation compared to  
ADT alone in patients with newly diagnosed hormone-sensitive metastatic prostate cancer on  
survival, disease progression, complications/side effects and quality of life?

P: patients	Adult patients ( $\geq 18$ years) with newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer; metastatic untreated disease as initial presentation
I: intervention	ARSI, chemotherapy, radiation or other new treatment + ADT;
C: control	ADT only;
O: outcome measure	Overall survival, progression-free survival, death due to prostate cancer, complications/adverse events, quality of life, radiological progression, clinical progression, PSA progression, time to next treatment, costs.

45  
50

Relevant subgroups: High volume and low volume hormone sensitive metastatic prostate cancer.

5 Relevant outcome measures

The working group considered overall survival, progression-free survival (radiological progression, clinical progression, PSA progression) and death from prostate cancer to be crucial outcome measures for decision-making and complications/adverse events and quality of life, as important outcome measures for decision-making. Time to next treatment and costs were considered by the working group as other outcome measures. For the subgroups 'high volume' and 'low volume' disease overall survival was considered the crucial outcome measure.

15 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).
- 20 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.
- 25 Death from prostate cancer: Time from randomization until death from prostate cancer (time-to-event outcome, subjective).
- Complications/adverse events : Lethal/acute/severe, chronic side effects, grade III-V toxicity (dichotomous outcome measure, subjective).
- 30 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).
- 35

40 The working group did not define the outcome measures 'time to next treatment' and 'costs' a priori, but used the definitions used in the studies. When information on time-to-event outcomes was not available, we attempted to assess the number of events per group (dichotomous outcome, measured at the longest follow-up, at least three years after treatment initiation).

45 The working group did not define "high" and "low" volume disease, but reported the definitions used in the studies.

The working group defined the following clinically (patient) relevant differences in analogy with the BOM committee (PASKWIL criteria 2016 Palliative treatment):

- 50 Overall survival benefit: >12 weeks or HR <0.7  
Progression-free survival benefit: >12 weeks or HR <0.7

And:

Complications/Adverse Reactions: Lethal: <5% difference; acute/severe: <25% difference

And, in the absence of a clinically relevant difference in overall survival or progression-free survival:

- 5 • Improvement in quality of life (10 points or more on the QLQ-C30 QLQ-C30 or a difference of comparable magnitude on other validated quality of life instruments)
- Statistically significant fewer grade 3-4 toxicities affecting daily well-being.

#### GRADE

10 GRADE was applied to assess the certainty of the evidence for the main comparisons, subgroups and crucial outcome measures. The credibility of subgroup effects were assessed using the following criteria:

1. Is the subgroup variable a characteristic specified at baseline or after randomization? (subgroup hypotheses should be developed a priori)
- 15 2. Is the subgroup difference suggested by comparisons within rather than between studies?
3. Does statistical analysis suggest that chance is an unlikely explanation for the subgroup difference?
4. Did the hypothesis precede rather than follow the analysis and include a hypothesized direction that was subsequently confirmed?
- 20 5. Was the subgroup hypothesis one of a smaller number tested?
6. Is the subgroup difference consistent across studies and across important outcomes?
7. Does external evidence (biological or sociological rationale) support the hypothesized subgroup difference?

25 When subgroup analyses were considered relatively convincing and showed an interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect, we only GRADEd the evidence for the subgroups and only presented conclusions for the subgroups.

#### Search and select (Methods)

30 On 16 April 2021, the Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) databases were searched with relevant search terms from 2014 onwards for systematic reviews (SRs) and randomized controlled trials (RCTs) about ADT combined with an ARSI or chemotherapy or radiation in patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer. The literature search yielded 490 unique hits. The search justification is displayed under the tab "Verantwoording".

35 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 hormone-sensitive prostate cancer, the intervention is treatment with a substance or treatment in addition to ADT, and there is a control group for which the treatment consists of ADT only.

40

#### Results

Initially, the SRs found were reviewed (118) and assessed for relevance. 28 SRs were selected based on title and abstract. After consulting the full text, one SR was then selected as the basis for the literature summary of the crucial outcome measure 'overall survival' (Wang, 2020).

45 This SR turned out to be the most relevant to answer the PICO, because all relevant equations were included. The other SRs were consulted, if necessary, to gather information on other outcome measures.

It was then checked whether any relevant RCTs had been published after the search date of this Wang 2020 (which was 7 May 2020). Eleven RCTs were selected on the basis of title and abstract. After consulting the full text, nine studies were subsequently excluded (see exclusion table under the Justification tab), and two studies were definitively selected and

50



added to the literature analysis. On April 29 2021, 13 days after the search, a relevant study was published: the final analysis of the TITAN trial (Chi, 2021). Because the TITAN trial is the only known study on the effect of adding Apalutamide to ADT, this study was added to the search yield. We did not find relevant data with regard to triple therapy within the medline search. The subgroup analysis within the CHARTED, STAMPEDE ARCHES, TITAN and ENZAMET trials portended benefit of ARSI after docetaxel upfront <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.05.003>. The PEACE-1 and ARASENS both published recently with promising data, but have not been evaluated by the commissie BOM [doi: 10.1016/S0140-6736\(22\)00367-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00367-1), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119115>. These are interesting data that probably warrant an update in the near future.

The Wang 2020 SR was of good quality and covered the literature until May 2020 (see quality assessment under tab “Verantwoording”). The SR reported on the outcome measures: overall survival, prostate-specific antigen progression-free survival (PSA-PFS), time to symptomatic skeletal events, time to pain progression, and time to chemotherapy. Information on the other crucial and important outcome measures relevant to this guideline module was collected from the following Cochrane reviews:

- Sathianathen 2018 (concerns ADT plus Docetaxel versus ADT alone)
- Sathianathen 2020 (concerning the comparison of ADT plus Abiraterone plus Prednisolone versus ADT alone)

and the following SRs:

- Chen 2020 (concerns a network meta-analysis into current systemic combination therapies)
- Burdett 2019 (concerns an SR to radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer)

And the following original studies, as these were the only studies available for two of the relevant comparisons:

- Chi 2021 (ADT plus Apalutamide versus ADT alone)
- Davis 2019 (ADT plus Enzalutamide versus ADT alone)

We used the information in the SRs to assess the study design (risk of bias) of the individual trials.

## Summary of literature

### Description of studies

A total of 10 RCTs were included in the literature analysis. The main characteristics of these RCTs are presented in Table 1. Further details are included in the evidence table (see tab ‘Verantwoording’).

Table 1. Overview of the included trials.

Reference (author, year)	Trial	Intervention	Control	Sample size (intervention /control)	Median follow-up (m) <sup>1</sup>
Clarke, 2019	STAMPEDE C-arm	ADT + Docetaxel	ADT	592/1184	43
Gravis, 2016	GETUG-AFU-15	ADT + Docetaxel	ADT	192/193	50
Sweeney, 2015	CHARTED	ADT + Docetaxel	ADT	397/393	53
James, 2020	STAMPEDE G-arm	ADT + Abiraterone + Prednisolone	ADT	960/857	73.2

Fizazi, 2019	LATITUDE	ADT + Abiraterone + Prednisolone	ADT	597/602	30.4
Chi, 2019 Chi, 2021	TITAN	ADT plus Apalutamide	ADT	525/527	30
Armstrong, 2019 Stenzl, 2020	ARCHES	ADT + Enzalutamide	ADT	574/576	NA
Davis, 2019	ENZAMET	ADT + Enzalutamide	ADT + a standard nonsteroidal antiandrogen drug (bicalutamide, nilutamide, or flutamide)	563/562	34
Boevé, 2019 Boevé, 2021	HORRAD	ADT + external beam radiotherapie	ADT	216/216	47 <sup>2</sup>
Parker, 2018	STAMPEDE H-arm	ADT + external beam radiotherapie	ADT	1032/1029	41.9 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Data from Cornford 2021

<sup>2</sup> Data from Burdett 2019

### High volume versus low volume hormone sensitive metastatic prostate cancer

- 5 For the subgroup analysis by volume (high versus low), Wang 2020 used a total of 8 out of 10 trials. The ARCHES (Armstrong 2019 reported data cutoff on October 14, 2018 after a median follow-up time of 14.4 months). and STAMPEDE-G arm could not be included because relevant outcome data was missing. As in the CHARTED study, Wang 2020 defined high-volume disease as the presence of visceral metastases or  $\geq 4$  bone lesions with  $\geq 1$  lesion beyond the vertebral bodies and pelvis on CT and Bonescan.
- 10 The LATITUDE study used no strict volume criteria, but risk criteria: at least two of the three high-risk prognostic factors (Gleason score of  $\geq 8$ , presence of three or more lesions on bone scan, or presence of measurable visceral metastasis except lymph node metastasis on CT). The LATITUDE study contributed only to the subgroup high risk.

15

### Results

#### *1. ADT plus Docetaxel versus ADT alone*

- 20 In the three large Docetaxel RCTs, patients in the experimental group received Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> every three weeks, within 3 months of ADT initiation), with or without the addition of prednisone or prednisolone, for a number of up to six (Sweeney, 2015 and James, 2016) or nine cycles (Gravis, 2016). Most patients started Docetaxel-ADT therapy within one month of randomization.

25 The data in Table 2 is from Wang 2020 and Sathianathen 2018 unless otherwise noted.

Table 2. Results ADT plus docetaxel versus ADT alone, three trials (STAMPEDE C-arm, Clarke 2019; GETUG-AFU-15, Gravis 2016 and CHARTED, Sweeney 2015).

Outcome measure	Effect size (95% CI)	GRADE
Overall Survival	HR 0.78 (0.69 tot 0.88)	-
High volume disease	HR 0.67 (0.65 to 0.82)	Moderate <sup>1</sup>
Low volume disease	HR 1.03 (0.77 to 1.38)	Moderate <sup>1</sup>
Progression-Free Survival	HR 0.63 (0.56 tot 0.71)	Moderate <sup>1</sup>

PSA progression	HR 0.67 (0.54 tot 0.84)	
Radiologic progression	NA	
Clinical Progression	NA	
Death due to prostate cancer	RR 0.79 (0.70 tot 0.89)	Moderate <sup>2</sup>
Complications/Side Effects	RR 2.98 (2.19 tot 4.04)	Low <sup>3</sup>
Quality of life	Mean difference: +2.85 points (0.13 tot 5.57) favouring ADT plus Docetaxel	Low <sup>4</sup>
Time until the next treatment	NA	
Costs	NA	

CI = confidence interval

NA = not available

5 <sup>1</sup> The certainty of the evidence has been lowered by one level due to study limitations (possible performance bias) (Sathianathen 2018) and the confidence interval also encompasses the boundary for clinical decision-making, but we decided not to further downgrade for this.

<sup>2</sup> The certainty of the evidence has been lowered by one level due to study limitations (possible performance and detection bias) (Sathianathen 2018).

10 <sup>3</sup> The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to study limitations, imprecision (data is from 1 trial and sample size < 2000) and additional concerns about selective reporting (outcome only adequately reported by one of three trials) (Sathianathen 2018).

<sup>4</sup> The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to severe study limitations (possible performance bias, detection bias and attrition bias).

15 The subgroup analysis was considered relatively convincing and showed an interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect. The survival advantage of ADT plus Docetaxel versus ADT alone is probably clinically relevant for the high-volume subgroup, but not for the low-volume subgroup.

20 The absolute effects relative to ADT only treatment for men with hormone sensitive metastatic prostate cancer, not taking the volume of the disease into account, are:

- Treatment with ADT plus Docetaxel is likely to result in 94 fewer deaths per 1000 men (95% CI 51 to 137 fewer deaths) after 5 years (Sathianathen 2018).
- The HR of 0.78 translates into an absolute and clinically relevant improvement in 4-year survival of 9% (95% CI: 5 to 14 months) (Cornford, 2021).
- 25 • ADT plus Docetaxel likely leads to 159 fewer patients with disease progression per 1000 men (95% CI 202 to 116 fewer) after 5 years (Sathianathen 2018).
- In the three studies, toxicity was predominantly haematological, with approximately 12-15% grade 3-4 neutropenia and 6-12% grade 3-4 febrile neutropenia. Addition of Docetaxel may increase the incidence of grade III to V adverse events compared to ADT alone. The estimated absolute effect is 405 more adverse events of grade III to V per 1000 men (95% CI 243 to 621 more events) after a median follow-up of 50 months (Sathianathen 2018).
- 30 • ADT plus Docetaxel probably results in little or no difference in quality of life at 12 months compared to ADT alone (Sathianathen 2018).

35 **2. ADT plus Abiraterone plus Prednisolone vs. ADT alone**

In the RCTs examining Abiraterone, patients in the experimental group received abiraterone acetate (1000 mg/day) with prednisone at a dose of 5 mg/day (Fizazi, 2017) or prednisolone 5 mg/day (James, 2017). Abiraterone-ADT treatment until radiologic, clinical, or PSA progression. The data in Table 3 are from Sathianathen 2020.

40 The subgroup analysis of the 'low volume disease' is based on the STAMPEDE G-arm trial, as the LATITUDE trial only included high risk patients.

Table 3. Results ADT plus Abiraterone plus Prednisolone versus ADT alone, two trials (STAMPEDE G-arm, James 2020 and LATITUDE, Fizazi 2019)

Outcome measure	Effect size (95% CI)	GRADE
Overall Survival	HR 0.64 (0.56 tot 0.73)	High <sup>1</sup>
High volume disease	HR 0.61 (0.53 to 0.71)	
Low volume disease*	HR 0.68 (0.50 to 0.91)	
Progression-Free Survival	HR 0.35 (0.26 tot 0.49)	Moderate <sup>3</sup>
PSA progression	HR 0.30 (0.26 tot 0.35)	
Radiologic progression	NA	
Clinical Progression	NA	
Death due to prostate cancer	HR 0.58 (0.50 tot 0.68)	Moderate <sup>3</sup>
Complications/Side Effects	RR 1.34 (1.22 tot 1.47)	Low <sup>4</sup>
Quality of life	Mean difference: + 2.9 points (0.11 to 5.60 points)	Low <sup>4</sup>
Time until the next treatment	NA	
Costs	NA	

NA = not available

\* Data for this subgroup analysis based on the STAMPEDE G-arm trial only.

5 <sup>1</sup> The confidence interval just encompasses the boundary for clinical decision-making (0.7), but we did not downgrade for this.

<sup>2</sup> The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to serious imprecision (data is from 1 trial and sample size < 2000).

10 <sup>3</sup> The certainty of the evidence has been lowered by one level due to study limitations (Sathianathen 2020).

<sup>4</sup> The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to study limitations (possible attrition bias) (Sathianathen 2020) and imprecision (data is from 1 trial and sample size < 2000).

15 The survival advantage of ADT plus Abiraterone plus Prednisolone versus ADT alone is clinically relevant. The subgroup analysis was not considered convincing and did not show a clear interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect.

The absolute effects relative to ADT only treatment for men with hormone sensitive metastatic prostate cancer, are:

- 20 • The survival benefit of ADT plus Abiraterone corresponds to 163 fewer deaths (210 fewer to 115 fewer) per 1000 men after five years (Sathianathen 2020).
- ADT plus Abiraterone likely leads to 369 fewer (456 fewer to 256 fewer) cases of disease progression per 1000 men after a median follow-up of 30 months (Sathianathen 2020).
- 25 • The increased risk of complications/side effects corresponds to 162 more (105 more to 224 more) grade III to V adverse events per 1000 men after a median follow-up of 30 months (Sathianathen 2020).
- 30 • ADT plus Abiraterone is likely to result in little or no difference in quality of life at 12 months compared to ADT alone (as measured by the Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Total Score (FACT-P) range 0 to 156; higher values indicate better quality of life) (Sathianathen 2020).

### 3. ADT plus Apalutamide vs. ADT alone

35 In the TITAN trial, the intervention group received ADT plus Apalutamide (240 mg daily) and the control group received ADT plus placebo. The data in table 4 is from Chi 2021, unless stated otherwise.

Table 4. Results ADT plus Apalutamide versus ADT alone, one multinational trial (TITAN, Chi 2021).

Outcome measure	Effect size (95% CI)	GRADE
Overall Survival	HR 0.65 (0.53 tot 0.79)	Moderate <sup>1</sup>
High volume disease	HR 0.70 (0.56 to 0.88)	

Low volume disease	HR 0.52 (0.35 to 0.79)	
Progression-Free Survival	HR 0.62 (0.51 to 0.75)	Moderate <sup>1</sup>
PSA progression	HR 0.27 (0.22 tot 0.33)	
Radiologic progression	HR 0.40 (0.33 tot 0.49)	
Clinical Progression	NA	
Death due to prostate cancer	NA	
Complications/Side Effects	"Similar between treatment groups" <sup>2</sup>	Low <sup>3</sup>
Quality of life	"No substantial between-group differences"	
Time until the next treatment (chemotherapy)	HR 0.39 (0.27 tot 0.56)	
Costs	NA	

<sup>1</sup> The certainty of the evidence has been lowered by one level due to study limitations (possible performance bias) (Chi 2021). The confidence interval also encompasses the boundary for clinical decision-making, but we decided not to further downgrade for this.

<sup>2</sup> In addition, apalutamide plus ADT resulted in the lowest risk (relative to ADT plus Docetaxel, Abiraterone or Enzalutamide, for overall complications and adverse events, anemia and hypertension (SUCRA: 28, 25, and 24%, respectively) (Chen, 2020).

<sup>3</sup> The certainty of the evidence has been reduced by two levels due to serious imprecision (data is from 1 trial and sample size < 2000).

10 The survival advantage of ADT plus Apalutamide over ADT alone is clinically relevant. The subgroup analysis was not considered convincing and did not show a clear interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect.

#### 4. ADT plus Enzalutamide vs ADT alone

15 In the ENZAMET trial, the addition of Enzalutamide to ADT was compared with standard non-steroidal anti-androgen therapy plus ADT. Testosterone suppression was started up to 12 weeks before randomization.

20 The final results of the ARCHES trial relevant to this guideline module were not yet available in May 2021. The early results (14.4 months median follow-up) from this study showed that radiographic disease progression and death was lower in the ADT plus enzalutamide group than in the ADT plus placebo group and 63% had high volume disease (Virgo 2021). The planned end date of the ARCHES trial is December 2023.

The data in Table 5 are based on the ENZAMET trial (Davis 2019), unless stated otherwise.

25

Table 5. Results ADT plus Enzalutamide versus ADT alone, one trial (ENZAMET; Davis 2019).

Uitkomstmaat	Effect size (95% betrouwbaarheidsinterval)	GRADE
Overall Survival	HR 0.67 (0.52 tot 0.86)	Moderate <sup>1</sup>
High volume disease	HR 0.80 (0.59 to 1.07)*	
Low volume disease	HR 0.43 (0.26 to 0.72)	
Progression-Free Survival		
PSA progression	HR 0.34 (0.26 tot 0.44)	Low <sup>2</sup>
Radiologic progression	HR 0.40 (0.33 tot 0.49)	
Clinical Progression		
Death due to prostate cancer	NA	
Complications/Side Effects	RR 1.3 (1.17 tot 1.49) <sup>3</sup>	Low <sup>3</sup>
Quality of life <sup>4</sup>	Mean difference: -0.86 (-3.54 tot 1.82)	Low <sup>4</sup>
Time until the next treatment (chemotherapy)	NA	
Cost	NA	

NA = not available

\* We noticed in Wang 2020 another effect estimate then reported in the original article by Davis 2019. We assume that the effect estimate of Davis 2019 is correct.

5 <sup>1</sup> The certainty of the evidence has been lowered by one level due to imprecision as the confidence interval encompasses the boundary for clinical decision-making (and data is from 1 trial).

<sup>2</sup> The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to study limitations and serious imprecision (data is from 1 trial and sample size < 2000).

<sup>3</sup> Grade III-V adverse events: 321/563 in intervention group and 241/558 in control group.

<sup>4</sup> Data from the ARCHES trial (Stenzl 2020), measured at 73 weeks follow-up.

10

The subgroup analysis might show an interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect, but evidence was low certainty and this was considered as not convincing for separate conclusions. The survival benefit of ADT plus Enzalutamide versus ADT alone is probably clinically relevant.

15

#### 5. ADT plus radiotherapy to the prostate versus ADT alone

In two large trials (N=2,126) the effect of ADT plus radiotherapy versus ADT alone was investigated in newly diagnosed patients: the STAMPEDE H-arm and the HORRAD trial. Patients in the intervention group of the STAMPEDE H-arm trial received 36 Gy, 6 fractions for 6 weeks or 55 Gy, 20 fractions for 4 weeks. In the HORRAD trial, patients in the intervention group received 70 Gy, 35 fractions for 7 weeks or 57.76 Gy, 19 fractions for 6 weeks. Both trials were assessed as methodologically of good quality with a low risk of bias due to study design and conduct.

20

25

The data in Table 6 is from Burdett 2019 unless stated otherwise.

Table 6. Results of ADT plus radiotherapy to the prostate versus ADT alone, two trials (HORRAD; Boevé 2019 and STAMPEDE H-arm, Parker 2018).

Uitkomstmaat	Effect size (95% betrouwbaarheidsinterval)	GRADE
Overall Survival	HR 0.92 (0.81 tot 1.04)	
High volume disease	HR 1.1 (0.92 to 1.2) <sup>1</sup>	Moderate <sup>2</sup>
Low volume disease	HR 0.68 (0.54 to 0.87) <sup>1</sup>	Moderate <sup>3</sup>
Progression-Free Survival	HR 0.94 (0.84 tot 1.05)	Moderate <sup>4</sup>
PSA progression	HR 0.74 (0.67 tot 0.82)	Low <sup>5</sup>
Radiologic progression	NA	
Clinical Progression	NA	
Death due to prostate cancer	NA	
Complications/Side Effects <sup>6</sup>	Radiotherapy: Acute bladder toxicity: 4% Acute intestinal toxicity: 1% Serious late effects: 4%	
Quality of life <sup>7</sup>	Mean difference: 0.9 (-2.9 to 4.7)	Low <sup>8</sup>
Time until the next treatment (chemotherapy)	NA	
Cost	NA	

NA = not available

30

<sup>1</sup> Data from Wang 2020

<sup>2</sup> The certainty of the evidence has been lowered by one level due to imprecision (sample size < 2000).

<sup>3</sup> The certainty of the evidence has been lowered by one level as the confidence interval encompasses the boundary for clinical decision-making.

<sup>4</sup> The certainty of the evidence has been lowered by one level due to study limitations (risk of detection bias).

35

<sup>5</sup> The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to study limitations (risk of detection bias) and imprecision (confidence interval encloses the boundary for clinical decision making).

<sup>6</sup> Concerns data from the STAMPEDE H-arm. Data from the HORRAD trial on toxicity not yet available.

<sup>7</sup> Data from the HORRAD trial (Boevé 2021).

5 <sup>8</sup>The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to study limitations (risk of performance and detection bias) and imprecision (sample size from 1 trial and < 2000).

10 The subgroup analysis was considered relatively convincing and seems to show an interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect. There was a clinically relevant survival benefit of ADT plus radiotherapy over ADT alone for the subgroup with low volume disease (although the confidence interval encloses the boundary for clinical decision making, which indicated imprecision in the effect estimate). There is no clinically relevant benefit with respect to disease progression. There is no indication (and this does not seem plausible) that there are substantially fewer complications/side effects. There is no  
15 clinically relevant difference in overall quality of life.

### Ongoing research

ARASENS: ADT plus darolutamide + docetaxel (6 cycles) vs ADT + docetaxel (6 cycles) (Di Lorenzo, 2022)

20 (ARCHES: ADT plus Enzalutamide vs. ADT only)

PEACE-1A1 (NCT01957436): Radiotherapie + ADT/abi vs. ADT/abi only

### Conclusions

25 What are the effects of ADT combined with an ARSI or chemotherapy or radiation compared to ADT alone in patients with newly diagnosed hormone-sensitive metastatic prostate cancer?

#### 1. ADT plus Docetaxel vs. ADT only

High volume	Compared to ADT alone, the addition of Docetaxel (+ or - prednis(ol)one to ADT likely prolongs overall survival in patients with high-volume disease (moderate-certainty evidence).
Low volume	Compared to ADT alone, the addition of Docetaxel to ADT probably results in little or no increase in overall survival in patients with low-volume disease (moderate-certainty evidence).
	There may be an increase in toxicity with the addition of Docetaxel to ADT, but long term quality of life may not or hardly be affected (low-certainty evidence). Prednis(ol)on could be withheld without increase in toxicity or worsened outcome  <i>Source (Sathianathen 2018)</i>

#### 30 2. ADT plus Abirateron versus ADT only

	Compared to ADT alone, the addition of Abiraterone to ADT prolongs overall survival (high-certainty evidence) and probably disease-specific survival (moderate-certainty evidence). It also likely slows disease progression (moderate-certainty evidence). There may be an increase in toxicity with the addition of Abiraterone to ADT, but quality of life may not or hardly be affected (low-certainty evidence).  <i>Source (Sathianathen 2020)</i>
High risk	<i>No conclusions were drawn for subgroups.</i>

Low risk	-
----------	---

### 3. ADT plus Apalutamide vs. ADT only

	Compared to ADT alone, the addition of Apalutamide to ADT likely prolongs overall survival and likely slows disease progression (moderate-certainty evidence). There may be an increase in toxicity with Apalutamide in combination with ADT, but quality of life may not or hardly be affected (low-certainty evidence).  <i>Source (Chi 2021)</i>
High volume	<i>No conclusions were drawn for subgroups.</i>
Low volume	

### 5 4. ADT plus Enzalutamide vs ADT only

	Compared to ADT alone, the addition of Enzalutamide to ADT likely prolongs overall survival (moderate-certainty evidence).  There may be an increase in toxicity with Enzalutamide in combination with ADT, but quality of life may not or hardly be affected (low-certainty evidence).  <i>Source (Davis 2019)</i>
High risk	<i>No conclusions were drawn for subgroups.</i>
Low risk	

### 5. ADT plus radiotherapy of the prostate vs. ADT only

High volume	Compared to ADT alone, the addition of radiotherapy to ADT probably results in little or no increase in the overall survival of patients with high-volume disease (moderate-certainty evidence).
Low volume	Compared to ADT alone, the addition of radiotherapy to ADT likely prolongs overall survival in patients with low-volume disease (moderate-certainty evidence).
	There may be little or no increase in toxicity with radiotherapy in combination with ADT, and quality of life may not or hardly be affected (low-certainty evidence).  <i>Source (Burdett 2019)</i>

10

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

15 Alles in acht nemend is de werkgroep van mening dat patiënten met hormoongevoelig met nieuw gediagnosticeerd, niet voorbehandeld gemetastaseerd prostaatcarcinoom, indien er sprake is van hoog volume ziekte mogelijk zowel ADT als chemotherapiebehandeling of ARSi behandeling dienen te krijgen. Voor de ARSi's geldt dat er sprake lijkt van een groepseffect. Er dient op individuele basis een afweging gemaakt te worden van de voor- en nadelen tussen docetaxel, abirateron, enzalutamide of apalutamide. Het is wenselijk om deze afweging te

20 bespreken in een multidisciplinair overleg en de beslissing te nemen in samenspraak met de



patiënt. Daarnaast dient gekeken te worden naar co-morbiditeiten en co-medicatie gezien de invloed hiervan op de kans op bepaalde bijwerkingen en verschil in interacties. Abirateron is uit patent en dit grote verschil in kosten is goed om mee te wegen vanuit macro-economisch oogpunt. Bij laag volume gemetastaseerde ziekte dient radiotherapie van de primaire tumor en/of behandeling met een ARSI ook te worden overwogen en heeft docetaxel geen meerwaarde. Ook dit advies op basis van patiënt kenmerken en met kostenaspect in het achterhoofd, multidisciplinair nemen. Voor triple therapie met combinatie ADT, upfront docetaxel gevolgd door ARSI zijn de data nog te vers om nu al mee te kunnen nemen in onze aanbevelingen.

10

Patiënten met een nieuw gediagnosticeerd hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatacarcinoom kunnen behandeld worden met androgeen deprivatie therapie in combinatie met of

6 kuren docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> per 3 weken of

15

Abirateron 1000 mg plus prednison 5 mg/dag tot aan progressie of

Apalutamide 240 mg tot aan progressie of

Enzalutamide 160 mg tot aan progressie

Alle schema's leiden tot een significante verbetering in de algehele overleving en progressievrije overleving. De volgende punten moeten echter wel in de overwegingen worden meegenomen in het besluit voor een van beide behandelingschema's:

20

1. Er zijn nog maar beperkte lange termijn follow-up gegevens van abirateron + prednison of enzalutamide of apalutamide in deze situatie; met name cardiovasculair risico zou relevant kunnen zijn.

25

2. Apalutamide heeft minder interacties met andere medicamenten dan de andere ARSi's.

3. Er is geen selectiemethode om de groep prostaatkankerpatiënten te selecteren die het meest baat hebben bij de "upfront" behandeling ARSi + of - prednison plus ADT of docetaxel plus ADT;

30

4. Upfront behandeling met abirateron + prednisolon duurt maximaal 2 jaar (of tot progressie); upfront docetaxel + prednison duurt 18 weken en upfront enzalutamide en apalutamide tot aan progressie.

#### Relevante subgroepen: hoog versus laag volume ziekte

In de meta-analyse van Wang zijn voor de subgroep analyse van de hoog-volume ziekte 8 van de 10 studies meegenomen. De STAMPEDE-ABI arm en de ARCHES studie zijn niet mee

35

genomen wegens ontbreken van follow up data. In de hoog volume groep laten alle middelen een overlevingsvoordeel zien. Radiotherapie toont dit niet in deze setting. Patiënten met een laag-volume gemetastaseerde ziekte hebben een langere overleving met androgeen deprivatie alleen, maar hebben ook een voordeel van toevoeging van een ARSI. De toxiciteit van docetaxel lijkt de voordelen negatief te beïnvloeden en wordt dus niet geadviseerd.

40

Recent werden twee studies gepubliceerd naar het effect van de behandeling van de primaire tumor bij nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerde ziekte. In de HORRAD studie werd er geen voordeel gezien van androgeen deprivatie therapie in combinatie met bestraling van de primaire tumor ten opzichte van androgeen deprivatie therapie alleen. Bijna 70% van de

45

studiepopulatie bestond uit mannen met meer dan 5 ossale metastasen (Boevé, 2018). In een studie in het kader van de STAMPEDE werd in een vooraf gedefinieerde subgroep analyse in de laag-volume voor het eerst een significant voordeel aangetoond voor de gecombineerde behandeling voor de patiënten met een laag-volume ziekte (HR 0.68. 95%BI 0.52-0.90;

50

p=0.007; 3-jaars overleving 73% versus 81% in het voordeel van de gecombineerde behandeling) (Parker, 2018). Dit resultaat maakt dat deze behandeling laagdrempelig overwogen moet worden bij patiënten met laagvolume gemetastaseerde ziekte conform de

CHAARTED-criteria. Wel is het goed mogelijk dat de overlevingswinst gering is. Er wordt momenteel een meta-analyse uitgevoerd voor patiënten met hoog-volume ziekte, maar de resultaten hiervan zijn nog niet bekend. Ook data over lokale controle van bestraling (of door lokale bestraling geïnduceerde morbiditeit) zijn niet bekend. De STAMPEDE onderzocht niet of alleen de prostaat bestraald moet worden of dat er ook een bestraling van de oligometastasen geïndiceerd is of dat ook een radicale prostatectomie in combinatie met een uitgebreide klierdissectie verricht zou kunnen worden. Deze punten blijven onderwerp van verder onderzoek. Ook van de combinatie met 1 van de ARSI's met radicale prostatectomie hebben we nog geen data, de TROMBONE, g-RAMPP EN SIMCAP studies gaan die hopelijk leveren.

Voor metastasering na eerdere voorbehandeling hebben we onvoldoende aantallen in de subgroepen van de studies om hier conclusies aan te kunnen verbinden.

#### Kosten (middelenbeslag)

De kosten van upfront docetaxel zijn aanmerkelijk lager dan van upfront ARSI, hetgeen van invloed is op het verantwoord gebruik van medicatie. De kosten van abirateron, enzalutamide en apalutamide bedragen ruim €3000 per 28 dagen (bron: farmacotherapeutisch kompas, 10/09/2021). De mediane behandelduur in de hier besproken studies varieert van 2 jaar en langer. Abirateron is uit het patent, maar het FTK is nog niet aangepast, reëel is een prijsreductie van rond de 90%. De kosten van docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gedurende 6 kuren worden geschat op een bedrag van rond de 3000,- euro voor de totale behandeling, inclusief toedieningssysteem en arbeid verpleegkundigen. Voor alle middelen geldt dat de kosten per ziekenhuis zullen wisselen.

Wat betreft het kostenaspect moet meegewogen worden dat patiënten die progressief zijn op docetaxel+ADT in tweede lijn waarschijnlijk abirateron of enzalutamide zullen gaan gebruiken, waarbij de behandelduur gemiddeld wel korter is. Andersom geldt dat ARSi gebruik de noodzaak tot start van docetaxel uitstelde.

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

Vergelijkende studies naar verschil in kwaliteit van leven tussen de verschillende behandelingen zijn niet gedaan. Voor alle middelen geldt dat zij door het uitstellen van tumorprogressie gerelateerde klachten op termijn, een behoud, danwel lichte verbetering van kwaliteit van leven geven, ondanks de bijwerkingen die gerapporteerd worden. De verschillende middelen hebben elk hun individuele bijwerkingen patroon en die zullen met de patient, zijn comorbiditeiten en comediatie in rekenschap nemend, besproken moeten worden. Chi et al, 2018,. Morgans et al (2018) (Chen 2020). (Stenzl 2020). Te denken valt bijvoorbeeld aan de noodzaak van prednison bij docetaxel (tevens kans op neuropathie) en abirateron. Interacties met medicatie bij enzalutamide en frequenter rash bij apalutamide en de tijdsduur van behandeling met daarmee de potentiële blootstelling aan de mogelijke bijwerkingen.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Met een vergrijzende populatie in Nederland en prostaatcancer bij uitstap een ziekte voor mannen op leeftijd zal het aantal patiënten die zich nieuw meldt met een hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatcancer waarschijnlijk in de komende jaren toenemen. Er zijn geen direct vergelijkende studies, maar de verschillende HR van de ARSi's zijn wel allemaal in lijn waardoor een groepseffect erg aannemelijk is. Voor hoogvolume geldt dat de kosten voor de maatschappij van de ARSi's, tot 3000 euro per maand gedurende gemiddeld minimaal 2 jaar, niet in verhouding staan met de kosten van docetaxel, met rond de 3000 euro in totaal.

Weliswaar zal bij progressie waarschijnlijk een ARSI gestart worden, maar dan ligt de behandelduur aanzienlijk korter. Wat voor de maatschappij een aanzienlijke besparing kan opleveren. Daarnaast zijn er nog geen studies afgerond die radiotherapie gecombineerd hebben met ARSI's in de laag risicogroep, waarbij wederom de kosten flink verschillen. Alle middelen zijn goed toegankelijk, dus het advies lijkt ons goed te implementeren.

### Aanbevelingen

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

Op basis van het wetenschappelijke bewijs en de bewijskracht daarvan en met het sociale en maatschappelijke domein in ons achterhoofd is het advies van de werkgroep om iedere patiënt individueel te beoordelen met een voorkeur naar docetaxel in de hoogvolume groep waarbij als voor ARSI gekozen wordt op basis van de nu geldende lijstprijzen de voorkeur op macro-economisch vlak naar abirateron gaat.

#### 15 *Algemeen*

Bespreek in het multidisciplinair overleg de voor- en nadelen van  
-docetaxel of  
-de verschillende ARSI of  
- radiotherapie in combinatie met ADT  
voor de specifieke patiënt met een hormoon gevoelig nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom.  
Kies, rekening houdend met comorbiditeit, volume van de ziekte en bovenstaande overwegingen, voor één van deze drie opties samen met ADT, of ADT alleen.

#### *Hoog volume*

Overweeg behandeling met of docetaxel of ARSI als aanvulling op ADT bij patiënten met een hoog volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom volgens de volgende doseringen:  
- docetaxel: 6 kuren 75 mg/m<sup>2</sup> iedere 3 weken  
- abirateron: 1000 mg/dag in combinatie met prednison 5 mg/dg tot aan progressie of maximaal 2 jaar  
- apalutamide 240 mg/dag tot aan progressie  
- enzalutamide 160 mg/dag tot aan progressie.

Voeg geen radiotherapie aan ADT toe bij een hoog volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom.

20

#### *Laag volume*

Voeg geen docetaxel aan ADT toe bij een laag volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom.

Overweeg behandeling met ARSI of lokale radiotherapie als aanvulling op ADT bij patiënten met een laag volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom volgens de volgende doseringen:

- abirateron: 1000 mg/dag in combinatie met prednison 5 mg/dg tot aan progressie of maximaal 2 jaar  
- apalutamide 240 mg/dag tot aan progressie  
- enzalutamide 160 mg/dag tot aan progressie

- radiotherapie op de prostaat met een lokaal radicale dosis. Equivalent aan de STAMPEDE-trial: 55Gy (20 fracties in 4 weken) of 36Gy (in 6 wekelijkse fracties).

### Kennislacunes

- 5 Uit de literatuuranalyse komen geen studies naar voren waarin een directe vergelijking wordt gemaakt tussen de verschillende ARSI's-ADT en Doce-ADT bij hoog volume of radiotherapie bij laag volume ziekte. Omdat de effecten indirect zijn geanalyseerd middels een netwerk meta-analyse, en de studies in deze analyse alleen overall survival consequent rapporteerden, was het niet mogelijk om uitspraken te doen over het verschil in effect op overige belangrijke uitkomstmaten (progressievrije overleving, radiologische progressievrije overleving, toxiciteit, 10 tijd tot de volgende behandeling en kosten). Een studie naar de directe vergelijking tussen de verschillende behandelingen is wenselijk. Daarnaast ontbreekt nu data over de groep met een primair in opzet curatief behandelde tumor met later een nog hormoon sensitief gemetastaseerde setting. De PARP-remmers (poly-APD-ribose-polymerase remmers) zijn in latere lijn zinvol en hier lopen in de upfront situatie meerdere studies mee. Als laatste is een serieuze kennis lacune dat alle studie data gebaseerd zijn op conventionele beeldvorming, 15 waarbij in de praktijk nu vaker een PSMA-PET verricht wordt ter beoordeling van de lokale situatie waarbij dan metastasen op afstand gevonden worden die met enige regelmaat dan niet terug te vinden zijn op CT en of botscan.
- 20 Hiervoor kunnen we een volgende onderzoeksvraag formuleren:
- Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten, bij behandeling van patiënten met hormoon-sensitief (hoog-volume) prostaatcarcinoom, van de toevoeging van een ARSI aan ADT, in vergelijking tot toevoeging van docetaxel aan ADT?
  - Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van abiraterone of docetaxel vergeleken 25 met langdurige hormoontherapie voor prostaatkanker?
  - Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten, bij behandeling van patiënten met hormoon-sensitief (laag-volume) prostaatcarcinoom, van de toevoeging van een ARSI in combinatie met lokale radiotherapie aan ADT?
  - Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten, bij behandeling van patiënten met een 30 recurrent hormoon-sensitief prostaatcarcinoom, van de toevoeging van een ARSI aan ADT of toevoeging van docetaxel aan ADT?
  - Wat is het effect van de PSMA-PET/CT op de diagnose laag- versus hoog-volume hormoon-sensitief gemetastaseerd prostaatcarcinoom en hoe vertaalt zich dat naar de uitkomsten uit de studies waarbij conventionele beeldvorming is gebruikt ter 35 stadiering?
  - Wat is het effect van triple-therapie (bv. ADT/radiotherapie/ARSI of ADT/docetaxel/ARSI) op de uitkomsten van de behandeling van hormoon-sensitief gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

40

### Literatuur

- 45 Boevé L, Hulshof MCCM, Verhagen PCMS, Twisk JWR, Witjes WPJ, de Vries P, et al. Patient-reported Quality of Life in Patients with Primary Metastatic Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy with and Without Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in a Prospective Randomised Clinical Trial; Data from the HORRAD Trial. Eur Urol. 2021 Feb;79(2):188-197. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.023. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32978014.

- Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, et al. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-  
 5 Analysis. *Front Oncol.* 2020 Sep 18;10:519388. doi: 10.3389/fonc.2020.519388. PMID: 33072564; PMCID: PMC7531177.
- Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final  
 10 Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol.* 2021 Apr 29;JCO2003488. doi: 10.1200/JCO.20.03488. Epub ahead of print. PMID: 33914595.
- Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):194-206. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30911-7. Epub 2018 Jan 8. PubMed PMID: 29326030.
- 15 Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021 Feb;79(2):263-282. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.046. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33039206.
- 20 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* (2019) 381:121–31. doi: 10.1056/NEJMoa1903835
- Di Lorenzo G, Buonerba C. Re: Matthew R. Smith, Maha Hussain, Fred Saad, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:1132-1142. *Eur Urol.* 2022 Jul;82(1):e17. doi: 10.1016/j.eururo.2022.03.004. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35393160.
- 25 Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Culine S, Mourey L, Beuzebec P, Habibian M, Oudard S, Fizazi K; GETUG. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):256-62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005. Epub 2015 Nov 21. PubMed PMID: 26610858.
- 30 Gravis G1, Boher JM2, Chen YH3, Liu G4, Fizazi K5, Carducci MA6, Oudard S7, Joly F8, Jarrard DM4, Soulie M9, Eisenberger MJ6, Habibian M10, Dreicer R11, Garcia JA12, Hussain MHM13, Kohli M14, Vogelzang NJ15, Picus J16, DiPaola R17, Sweeney C18 Burden of Metastatic Castrate Naïve Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED and GETUG-AFU15  
 35 Studies. *Eur Urol.* 2018 Jun;73(6):847-855
- 40 James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):338-351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900. Epub 2017 Jun 3. PubMed PMID: 28578639; PubMed Central PMCID: PMC5533216.
- 45 James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. Epub 2015 Dec 21. PubMed PMID: 26719232; PubMed Central PMCID: PMC4800035.
- 50

- Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators (Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Oct 18
- 5
- Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 15;10(10):CD012816. doi: 10.1002/14651858.CD012816.pub2. PMID: 30320443; PMCID: PMC6516883.
- 10
- Sathianathen NJ, Oestreich MC, Brown SJ, Gupta S, Konety BR, Dahm P, et al. Abiraterone acetate in combination with androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 12;12(12):CD013245. doi: 10.1002/14651858.CD013245.pub2. PMID: 33314020; PMCID: PMC8092456.
- 15
- Stenzl A, Dunshee C, de Giorgi U, et al. Effect of enzalutamide plus androgendeprivation therapy on health-related quality of life in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: an analysis of the ARCHES randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *European Urology*. 2020. 78,4:603-614 doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.019
- 20
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5. PubMed PMID: 26244877; PubMed Central PMCID: PMC4562797.
- 25
- Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Apr 10;39(11):1274-1305. doi: 10.1200/JCO.20.03256. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33497248.
- 30
- Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, et al. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Oncol*. 2020 Oct 20;10:567616. doi: 10.3389/fonc.2020.567616. PMID: 33194648; PMCID: PMC7606969.
- 35
- Wenzel M, Würnschimmel C, Nocera L, Collà Ruvolo C, Tian Z, Shariat SF, et al. Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2021 Apr 11:S2405-4569(21)00109-7. doi: 10.1016/j.euf.2021.04.003. Epub ahead of print. PMID: 33853754.
- 40

## Bijlagen bij hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom

### Geldigheid en Onderhoud

Module <sup>1</sup>	Regi houder(s) <sup>2</sup>	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>3</sup>	Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>4</sup>	Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>5</sup>	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>6</sup>
Behandeling hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom	NVU	2023	2024	1 jaar	NVU	Verandering in wetenschappelijke inzichten.

5

### Indicatoren

Geen.

10

### 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 <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen

<sup>1</sup> Naam van de module

<sup>2</sup> Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

<sup>3</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>4</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>5</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>6</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

<p>Algemeen:  Bespreek in het multidisciplinair overleg de voor- en nadelen van  - docetaxel of  - de verschillende ARSI of radiotherapie in combinatie met ADT  voor de specifieke patiënt met een hormoon gevoelig nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom.  Kies, rekening houdend met comorbiditeit, volume van de ziekte en bovenstaande overwegingen, voor één van deze drie opties samen met ADT, of ADT alleen.</p>	1 tot 3 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	<p>Geen kennis van de richtlijn</p> <p>Tijdsgebrek multidisciplinaire teams</p>	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	verenigingen die de richtlijn autoriseren; Urologen, Oncoloog-internisten; opleiders in ziekenhuizen	Geen
<p>Hoog Volume:  Overweeg behandeling met of docetaxel of ARSI als aanvulling op ADT bij patiënten met een hoog volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom volgens de volgende doseringen:  - docetaxel: 6 kuren 75 mg/m<sup>2</sup> iedere 3 weken  - abirateron: 1000 mg/dag in combinatie met prednison 5 mg/dg tot aan progressie  - apalutamide 240 mg/dag tot aan progressie</p>	1 tot 3 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	verenigingen die de richtlijn autoriseren; Urologen, Oncoloog-internisten; opleiders in ziekenhuizen	Geen



<p>- enzalutamide 160 mg/dag tot aan progressie.</p> <p>Voeg geen radiotherapie aan ADT toe bij een hoog volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom.</p>							
<p>Laag volume:</p> <p>Voeg geen docetaxel aan ADT toe bij een laag volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom.</p> <p>Overweeg behandeling met ARSI of lokale radiotherapie als aanvulling op ADT bij patiënten met een laag volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom volgens de volgende doseringen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abirateron: 1000 mg/dag in combinatie met prednison 5 mg/dg tot aan progressie</li> <li>-apalutamide 240 mg/dag tot aan progressie.</li> <li>-enzalutamide 160 mg/dag tot aan progressie</li> </ul>	<p>1 tot 3 jaar</p>	<p>Kosten zullen stijgen vanwege kosten Abirateron</p>	<p>Verspreiding van de richtlijn</p>	<p>Geen kennis van richtlijn</p> <p>Beschikbaarheid medicatie</p>	<p>Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen</p> <p>Afspraken beschikbaar Abirateron</p>	<p>verenigingen die de richtlijn autoriseren; Urologen, Oncoloog-internisten; opleiders in ziekenhuizen; Zorgverzekeraars</p>	<p>Geen</p>

-radiotherapie op de prostaat met een lokaal radicale dosis. Equivalent aan de STAMPEDE-trial: 55Gy (20 fracties in 4 weken) of 36Gy (in 6 wekelijkse fracties).							
--	--	--	--	--	--	--	--

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

5 <sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

10

**Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Wang 2020	<p>SR and meta-analysis of (RCT's)</p> <p>Literature search up to May 7, 2020</p> <p><b>a) STAMPEDE C-arm</b>  <b>b) GETUG-AFU-15</b>  <b>c) CHARTED</b>  <b>d) STAMPEDE G-arm</b>  <b>e) LATITUDE</b>  <b>f) TITAN</b>  <b>g) ARCHES</b>  <b>h) ENZAMET</b>  <b>i) HORRAD</b>  <b>j) STAMPEDE H-arm</b></p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Source of funding:</u> This work was funded by the National Natural Science Foundation of China (NSFC)</p>	<p>Inclusion criteria SR: Only phase 3 RCT's, studies that enrolled patients with mHSPC aged ≥18 years.</p> <p>Exclusion criteria SR: Studies of patients with localized or castrationresistant PC were excluded</p> <p>For the characteristics of the included studies we refer to the SR.</p>	<p>Describe intervention:</p> <p>a) ADT + <b>Docetaxel</b> (75 mg/m<sup>2</sup> for 21 d, up to 6-cycle)  b) ADT + <b>Docetaxel</b> (75 mg/m<sup>2</sup> for 21 d, up to 9 cycles)  c) ADT + <b>Docetaxel</b> (75 mg/m<sup>2</sup> for 21 d, up to 9 cycles)  d) ADT + <b>Abiraterone</b> (1,000 mg/d) + Prednisolone (5 mg/d)  e) ADT + <b>Abiraterone</b> (1,000 mg/d) + Prednisolone (5 mg/d)  f) ADT plus <b>Apalutamide</b> (240 mg/d)  g) ADT + <b>Enzalutamide</b> (160 mg/d)  h) ADT + <b>Enzalutamide</b> (160 mg/d)  i) ADT + <b>external beam radiotherapie</b>  j) ADT + <b>external beam radiotherapie</b></p>	<p>Describe control:</p> <p>a) ADT-alone  b) ADT-alone  c) ADT-alone  d) ADT-alone  e) ADT-alone  f) ADT-alone  g) ADT-alone  h) ADT-alone  i) ADT-alone  j) ADT-alone</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p><b>Please see Table 1. Overview of the included trials.</b></p>	<p><b>Please see Table 2 to 6.</b></p>	

81874088) and the Cuiying Scientific and Technological Innovation Program of Lanzhou University Second Hospital (CY2017-MS01)							
---	--	--	--	--	--	--	--

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

- 5
1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
  2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
  3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.

Study	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup>	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup>	Description of included and excluded studies? <sup>3</sup>	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup>	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup>	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup>	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup>	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup>	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup>
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
Wang 2020	yes	yes	yes (PRISMA flow diagram)	yes	Not applicable	yes	yes	yes	yes

- 10
- 15
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
  5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).
  6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).
  7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I<sup>2</sup>)?
  8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example, funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
  9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

### Exclusietabel SR's

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Wenzel, 2021	SR that better fits PICO available, with similar search date
Wang, 2021	SR that better fits PICO available, with more recent search date
Virgo, 2021	Guideline. SR with more detailed information about trials available
Ferro, 2021	SR that better fits PICO available, with similar search date
Cornford, 2021	Guideline. SR with more detailed information about trials available
Sathianathan, 2020	SR that better fits PICO available, with similar search date
Marchioni, 2020	Full text not available through regular library access
Chen, 2020	SR that better fits PICO available, with more recent search date
Landre, 2020	Not of additional value, study is focused on patients older than 70 years

### Exclusietabel RCT's

5 Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Zhang 2021	not relevant for PICO
Dhiantravan 2021	not relevant for Dutch situation anno 2021
Suzuki 2020	not relevant for PICO
Pathak 2020	not relevant for PICO
Matsubara 2020	not relevant for PICO
Chiang 2020	not relevant for PICO
Bryce 2020	not relevant for PICO
Armstrong, 2020	not relevant for PICO

## Zoekverantwoording

### Algemene informatie

Richtlijn: Prostaatcarcinoom	
Uitgangsvraag: Wat is de plaats van ADT gecombineerd met ARSI of chemotherapie of bestraling in vergelijking met alleen ADT in de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerd hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatcarcinoom?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 16-04-2021
Periode: >2014	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Linda Niesink	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <a href="https://blocks.bmi-online.nl/">https://blocks.bmi-online.nl/</a> Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	

### 5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	110	75	118
RCTs	261	271	372
<b>Totaal</b>	<b>371</b>	<b>346</b>	<b>490</b>

### Zoekstrategie

Database	Zoektermen	Results
Embase	<p><b>No. Query</b></p> <p>#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 OR 'hormone sensitive prostate cancer'/exp OR 'hormone sensitive metastatic prostate cancer'/exp</p>	171228
	<p>#2 'hormone sensitive prostate cancer'/exp OR 'hormone sensitive metastatic prostate cancer'/exp OR (((hormone OR castration) NEAR/2 (sensitiv* OR naive)):ti,ab,kw) OR hormonal:ti,ab,kw OR hormone:ti</p>	309105
	<p>#3 'androgen deprivation therapy'/exp OR 'androgen deprivation':ti,ab,kw OR 'androgen ablation':ti,ab,kw OR antiandrogen:ti,ab,kw</p>	24523
	<p>#4 'androgen receptor'/exp/mj OR 'androgen receptor signaling inhibit*':ti,ab,kw OR arsi:ti,ab,kw OR 'antiandrogen therap*':ti,ab,kw OR 'abiraterone'/exp OR 'abiraterone acetate'/exp OR abirateron*:ti,ab,kw OR zytiga:ti,ab,kw OR 'enzalutamide'/exp OR 'apalutamide'/exp OR enzalutamid*:ti,ab,kw OR apalutamid*:ti,ab,kw OR xtandi:ti,ab,kw OR 'chemotherapy'/exp/mj OR chemotherap*:ti,ab,kw OR 'radiotherapy'/exp/mj OR radiotherap*:ti,ab,kw OR 'radiation therap*':ti,ab,kw OR 'docetaxel'/exp OR docetaxel:ti,ab,kw</p>	1178493
	<p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2014-2021]/py NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference</p>	765

	<p>abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)</p> <p>#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</p> <p>#7 '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</p> <p>#8 #5 AND #6 – <b>SR's</b> 110</p> <p>#9 #5 AND #7 NOT #8 – <b>RCT's</b> 261</p> <p>#10 #8 OR #9 371</p>	723324
Medline (OVID)	<p>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. (131946)</p> <p>2 Gonadotropin-Releasing Hormone/ or (((hormone or castration) adj2 (sensitiv* or naive)) or hormonal).ti,ab,kf. or hormone.ti. (259988)</p> <p>3 ('androgen deprivation' or 'androgen ablation' or antiandrogen).ti,ab,kf. (12661)</p> <p>4 exp Receptors, Androgen/ or exp Abiraterone Acetate/ or exp Drug Therapy/ or exp Radiotherapy/ or exp Docetaxel/ or ('androgen receptor signaling inhibit* or (arsi or 'antiandrogen therap*') or (abirateron* or zytiga or enzalutamid* or apalutamid* or xtandi or chemotherap* or radiotherap* or 'radiation therap*' or docetaxel)).ti,ab,kf. (1935768)</p> <p>5 1 and 2 and 3 and 4 (1686)</p> <p>6 limit 5 to ((english or dutch) and yr="2014 -Current") (706)</p> <p>7 6 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (682)</p> <p>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</p>	

	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>10 7 and 8 (75) – <b>SRs</b></p> <p>11 (7 and 9) not 10 (271) - <b>RCTs</b></p> <p>12 10 or 11 (346)</p>
--	--