

5

Module Eerstelijnsbehandeling CRPC

10

voor de richtlijn Prostaatcarcinoom

15

20 **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Urologie

IN SAMENWERKING MET

Prostaatkankerstichting

25 Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

30 Nederlandse Vereniging voor Seksuologie

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

35

FINANCIERING

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

Colofon

MODULE EERSTELIJSBEHANDELING CRPC VOOR DE RICHTLIJN PROSTAATCARCINOOM
©2018

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

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

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

45

Inhoudsopgave

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

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

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

Met ondersteuning van:

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

35

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

5 Geldigheid en onderhoud

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

10

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: (datum wordt na autorisatiefase ingevoegd)

15

Geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde

20

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

25

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Prostaatcancerstichting

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

Belangrijkste wijzigingen

ten opzichte van vorige versie: (INVULLEN)

30

Regiehouder(s): Nederlandse Vereniging voor Urologie

Algemene gegevens

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

40

Belangenverklaringen

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

45

belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

5

Werkgroep	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
* Van Moorselaar	Uroloog, Amsterdam UMC	Advisory board: Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme: Betaald Incoming president European Board of Urology: onbetaald Board member European School of Urology: onbetaald	geen	Geen actie. In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme (2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Jeroen ook al in deze adviescommissies (alleen AstraZeneca is erbij gekomen)
Reisman	Directeur en Seksuoloog Flare-Health, Amstelveen (0.5 fte) Hoofdopleider Seksuologie, RINO Amsterdam (zzp contract)	Past-President European Society for Sexual Medicine (ESSM) - deel nemen aan het bestuur Bestuurlijk lid 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.

6

Tillier	Verpleegkundig Specialist Urologie NKI-AVL, Amsterdam	EAVN Board member (onbetaald) Consultant IPSEN bij het schrijven van informatie boekje voor patiënten over hormonale behandeling bij prostaatkanker	Geen.	Geen actie.
Schoots	Radioloog, Radiologie & Nucleair Geneeskunde, Erasmus MC (0.8 fte betaald)	Research appointment, Radiologie, AVL-NKI (0.2 fte betaald)	Advies functie - Quantib NV: radiologische software als hulp voor radiologische beoordeling van prostaat MRI - (betaald - aan 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	Geen actie. Vergoedingen industrie en onderzoek gefinancierd door industrie

			Investigator Initiated Studies door: Astellas, Sanofi, Bayer, Amgen Participatie industry sponsored Studies van: Merck, Astellas, Jansen, Bayer, Astra Zeneca. Bestuurslid Dutch Uro Oncology Study Group.	
Vanhauten	Radiotherapeut oncoloog UMCG	Bestuurslid Prostaatcentrum Noord-Nederland, onbetaald. Enkele malen per jaar lezing/panellid Astellas, Jansen, Prevents waarvoor sprekersvergoeding.	Geen.	Geen actie.
Tascilar	Internist-Oncoloog	Commissie COM (NVMO), aanvragen van off label indicaties voor oncologische middelen, vacatiegelden Lid cieBOM, vacatiegelden Bestuurslid DRCG, onbetaald lid Raad van Advies Prostaatcancerstichting, onbetaald DUOS werkgroep gemetastaseerd prostaatcarcinoom, onbetaald	Geen.	Geen actie.
Mensink	Vrijwilliger, Belangenbehartiger Kwiteit van Zorg bij Prostaatcancerstichting	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 vacatie gelden 3 uur per	ja, Studies met Pfizer, Bayer,	Geen actie???

	bestuurslid NVMO 3 uur per week (betaald aan het MSB)	week aan MSB NIV platform kwaliteit 4 avonden per jaar vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NVMO 2 uur per maand vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NIV 1 uur per maand vacatie -> MSB Commissie kwaliteit NVMO: 1 uur per maand vacatie MSB Inval vanuit NIV voor module hormoonsensitief prostaat carcinoom.	Astellas, eigenlijk alle firma's die met prostaat kanker werken. Ik ken geen oncoloog in een groter perifeer ziekenhuis of academie die hier nee kan invullen. Hooguit neutraal als je voor alle firma's studies hebt lopen.	
Zantingh	gz-psycholoog / seksuoloog NVVS van Antoni Leeuwenhoek Centrum kwaliteit van leven docent cursus Seksuologie in de GZ opleiding RINO Amsterdam eigenaar / praktijkhouder Seksuologie Praktijk Utrecht	onbetaald lid mediacommissie NVVS onbetaald voorzitter NVVS Special Interest Group onco-seksuologie	Geen.	Geen actie.
Van Leenders	Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam	Bestuurslid Nederlandse Expertgroep Urologische Pathologie (NEUP), European Network of Uropathology (ENUP), International Society of Urological Pathology (ISUP) Wetenschappelijke raad ProstaatKankerStichting (PKS) en stichting Egidius Lidmaatschap EAU guideline committee prostate cancer, en International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) prostate cancer	Geen	Geen actie.
Somford	Uroloog CWZ en Prosper (1.0 FTE) Uroloog Radboudumc (detachering)	Voorzitter Werkgroep Oncologische Urologie (WOU) van de NVU Voorzitter Clinical Audit Board (CAB) Multidisciplinaire	Research Grants (CWZ): KWF, Besins Health Care Contracted research (CWZ): Janssen, Eli Lilly,	Geen actie. Research grants hebben geen betrekking op herziene uitgangsvragen.

		Kwaliteitsregistratie Prostaakanker (DICA) Voorzitter Lokale Toetsingscommissie CWZ Lid Wetenschappelijke Commissie (NVU) Associate Editor Frontiers in Oncology	Astellas, Blue Earth Diagnostics, Bayer, SPL Medical, QED Therapeutics Advisory Boards: Astellas, Janssen, MSD, Bayer 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

35 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.

5 *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

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

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

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

- AMSTAR – voor systematische reviews.

25 *Samenvatten van de literatuur*

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

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor: Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

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

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

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

Formulieren 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*.

Formulieren van aanbevelingen

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

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

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

Kennislacunes

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

Commentaar- en autorisatiefase

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

Literatuur

- 20 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.
- 25 Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html. 2013.
- 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.
- 30 Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Module Eerstelijnsbehandeling CRPC

Uitgangsvraag

5 Wat is de aanbevolen eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een castratie-resistent prostaatcarcinoom (CRPC)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

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

15

Inleiding

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

25 Search and select

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

30 1. ARSI

1a ARSI nmCRPC

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

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

1b ARSI mCRPC

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

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

2. Chemotherapy

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

P: Chemotherapy-naïve patients with mCRPC

I: Chemotherapy combined with ADT

C: ADT alone

10 O: Survival, toxicity, costs, quality of life

3. Radioligand therapy

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

P: Chemotherapy-naïve patients with mCRPC

I: Radioligand combined with ADT

20 C: ADT alone

O: Survival, toxicity, costs, quality of life

Relevant outcome measures

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

The working group defined the outcome measures as follows:

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

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

45 Search and select (Methods)

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

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

- Systematic reviews (SRs), (network) meta analyses, or Randomized Controlled Trials (RCTs).
- Involving chemotherapy-naïve patients with non-metastatic and metastatic castration resistant prostate cancer.

- Comparing ARSI, chemotherapy or targeted therapy with ADT versus ADT alone or ADT + placebo.

- Assessing survival, toxicity, costs or quality of life in the selected studies.

- In case of multiple publications, the most recent publication was selected, or the publication which addressed an study outcome of specific interest.

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

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

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

Results

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

Summary of literature

1. ARSI

Sub question 1a ARSI nmCRPC

Description of studies

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

Table 1. Overview study characteristics ARAMIS, PROSPER and SPARTAN

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

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

The ARAMIS trial

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

The PROSPER trial

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

The SPARTAN trial

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

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

Results

1. Survival

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

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

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

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

Interim analysis

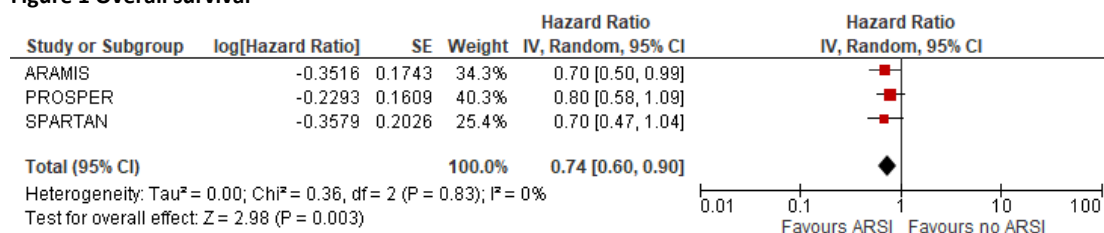
1.1 Overall survival

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

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

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

Figure 1 Overall survival



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

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

1.2 Metastases free survival

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

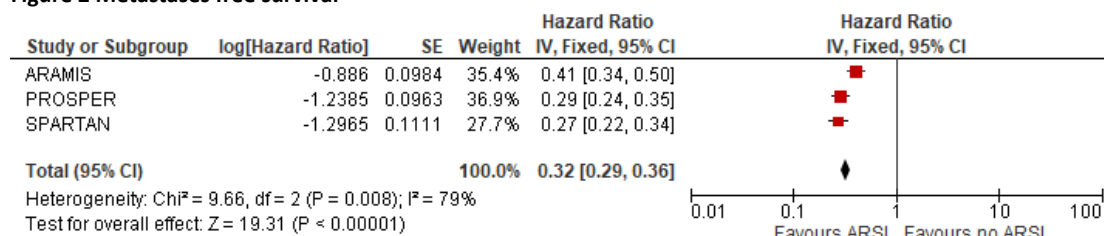
15 In the ARAMIS trial, median metastases free survival was reported as 40.4 months in the treatment group versus 18.4 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.41 (0.34-0.50) favouring treatment) (Fizazi, 2019).

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

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

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

25 **Figure 2 Metastases free survival**



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

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

30 1.3 Overall survival at the long term follow up

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

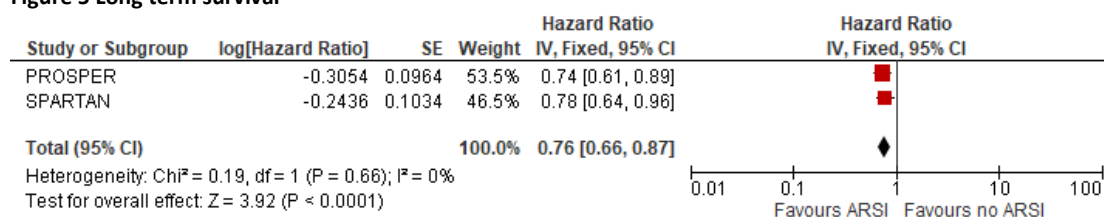
In the PROSPER trial, 645/933 patients (69%) were still alive in the treatment group compared to 290/468 (62%) in the placebo group. Median survival was reported as 67

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

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

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

10 Figure 5 Long term survival



N.B. Follow up median follow up at 48 and 52 months for PROSPER and SPARTAN

Sources: Smith, 2021 and Sternberg, 2020

15 2. Toxicity

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

Table 3 Toxicity overview reported by ARAMIS, PROSPER and SPARTAN

		ARAMIS		PROSPER		SPARTAN		RR (95%CI) Pooled
Interim analysis¹								
		Daroluta mide (n=954), n (%)	ADT + placebo (n=554), n (%)	Enzaluta mide (n=930), n (%)	ADT + placebo (n=465), n (%)	Apalutam ide (n=803), n (%)	ADT + placebo (n=398), n (%)	
Adverse event	Any grade	794 (83.2)	426 (76.9)	808 (87)	360 (77)	775 (96.5)	371 (93.2)	1.08 (0.98-1.18)
	≥ Grade 3	236 (24.7)	108 (19.5)	292 (31)	109 (23)	362 (45.1)	136 (34.2)	1.31 (1.18-1.45)
	Leading to death	37 (3.9)	18 (3.2)	32 (3)	3 (1)	10 (1.2)	1 (0.3)	2.67 (0.79-9.02)
Long term analysis²								
Adverse event	Any grade	NR	NR	876 (94)	380 (82)	781 (97)	373 (94)	1.09 (0.97-1.23)
	≥ Grade 3			446 (48)	126 (27)	449 (56)	145 (36)	1.64 (1.43-1.89)
	Leading to death			51 (5)	3 (1)	24 (3.0)	2 (0.5)	7.38 (3.00-18.20)

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

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

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

30

Interim analysis

Adverse events

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

Long term analysis

Adverse events at long term assessment

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

Adverse events at any grade were not significantly higher at the long term follow up (2 trials, n=2596, RR (95%CI) 1.09 (0.97-1.23)). The number of patients with \geq Grade 3 adverse events was significantly higher in the treatment group (RR (95%CI) 1.64 (1.43-1.89) and adverse events leading to death was higher in the treatment group 7.38 (3.00-18.20). According to the PROSPER research group itself, one event (of five) of myocardial death in the treatment group could have been related to the treatment medication (Smith, 2021; Sternberg, 2021).

4. Quality of life

Interim analysis

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

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

Level of evidence of the literature

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

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

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

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

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

Conclusions

10 *1. Survival*

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

2. Toxicity

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

3. Costs

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

15

4. Quality of life

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

Summary of literature

Sub question 1b ARSI mCRPC

5 Description of studies

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

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

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

*Docetaxel and Cabazitaxel added

15 *The COU-AA-302 study*

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

The PREVAIL study

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

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

Results

5

1. Survival

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

10

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

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

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

Interim analysis

15

1.1 Overall survival

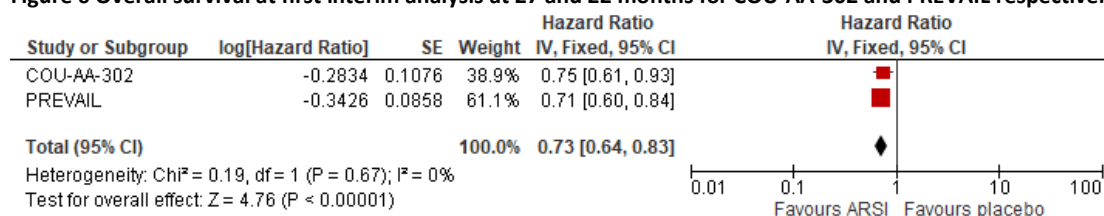
Overall survival at first interim follow up was reported by two trials (COU-AA-302 and PREVAIL). The outcome was defined as the number of deaths (out of total number of patients) at the end of the trial period. The outcome was assessed at the first interim follow up at 27 months (COU-AA-302) and 22 months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

20

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

25

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



30

1.2 Progression free survival

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

35

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

5 The COU-AA-302 estimated the median time to disease progression at the first interim follow up at 16.5 months abiraterone plus prednisone group versus 8.3 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.53 (0.45-0.62) (follow up 27 months). The PREVAIL study reported the rate of radiographic progression-free survival at the 12 months follow up, which was 65% in the enzalutamide group versus 14% in the placebo group (HR (95%CI):
10 0.19 (0.15-0.23).

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

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

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

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

15

Long term analysis

1.3 Death related to prostate cancer at long term follow up

The two included studies did not report this outcome measure.

20

1.4 Long term survival

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

25

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

30

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

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

²Median follow up time 49 months.

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

35 2 Toxicity

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

40

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

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

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

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

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

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

Interim analysis

Adverse events

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

20

Long term analysis

Adverse events at long term analysis

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

30

3. Costs

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

40

4. Quality of life

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

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

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

Sources: Beer, 2014 and Ryan, 2013

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

Conclusions

30 1. Survival

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

2. Toxicity

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

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

3. Costs

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

4. Quality of life

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

5

Summary of literature

Sub question 2. Chemotherapy

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

Summary of literature

- 20 Sub question 3. Radioligand therapy

Description of studies

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

Table 11 Overview study characteristics ALSYMPCA

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

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

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

10

1. Survival

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

15 **Table 12 Overview survival outcomes ALSYMPCA**

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

Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018

Interim analysis

20 1.1 Overall survival at first interim follow up

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

25

Table 12 Overall survival at interim analysis

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

Sources: Parker, 2013

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

35 1.2 Progression free survival

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

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

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

Sources: Parker, 2013

40

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

5 *Long term analysis*

Not reported.

1.4 *Long term survival*

Not reported.

10

2 *Toxicity*

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

20 **Table 14 Toxicity overview reported in ALSYMPCA**

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

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

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

25 Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018

Interim analysis

Adverse events

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

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

40 *Long term analysis*

Adverse events at long term analysis

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

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

3. *Costs*
Not reported.

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

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

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

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

Sources: Parker, 2013

40 Level of evidence of the literature

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

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

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

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

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

Conclusions

10 1. Survival

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

2. Toxicity

High GRADE	Radioligand therapy versus placebo results in comparable adverse events any grade and adverse events ≥ grade 3 in patients with mCRPC. <i>Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018</i>
-------------------	---

3. Costs

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

15

4. Quality of life

Moderate GRADE	Radioligand therapy versus placebo probably results in comparable quality of life at follow up compared to baseline in patients with mCRPC. <i>Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018</i>
-----------------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Waarden en voorkeuren van patiënten

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

Kosten (middelenbeslag)

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

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

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

Aanbeveling

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

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

a. Bij patiënten met niet-gemetastaseerde CRPC

30

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

b. Bij patiënten met gemetastaseerde CRPC

40

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

50

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

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

5

10

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

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

15

20

Voorstel tot actief formuleren van aanbevelingen:

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

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

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

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

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

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

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

Bespreek de patiënt in een MDO.

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

25 **Kennislacunes**

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

Verschillen tussen de studies die een meerwaarde van de eerste lijn opties hebben aangetoond, bijwerkingen profiel en patiënten voorkeur, zullen een keuze moeten ondersteunen. Bovendien zijn de studies naar eerste lijn behandelingen voor mCRPC patiënten ouder en zijn er geen patiënten in deze studies geïnccludeerd die intensiever zijn behandeld in het castratie gevoelige stadium dan met testosteron verlagings alleen. De behandeling in de tweede lijn is onder andere afhankelijk van wat er in de eerste lijn aan therapie is ingezet. Er zijn weinig studies van hoge kwaliteit die deze sequentievraag hebben onderzocht.

10

Literatuur

Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, Fizazi K, Logothetis CJ, Rathkopf D, Smith MR, Mainwaring PN, Hao Y, Griffin T, Li S, Meyers ML, Molina A, Cleeland C. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Nov;14(12):1193-9.

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33

Di Nunno V, Mollica V, Santoni M, Gatto L, Schiavina R, Fiorentino M, Brunocilla E, Ardizzoni A, Massari F. New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Genitourin Cancer.* 2019 Oct;17(5):e871-e877

Fendler, Wolfgang P., et al. "Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Disease Burden by PSMA-PET in nmCRPC." *Clinical Cancer Research* 25.24 (2019): 7448-7454.

Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR; ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1235-1246.

Hird AE, Magee DE, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Goldberg H, Klotz L, Fleshner N, Satkunasivam R, Klaassen Z, Wallis CJD. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2020 Oct;18(5):343-350.

Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1397-406.

Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoshik A, Sternberg CN. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.

Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, Zulfiqar M, Sunderland K, Azad AA, Kollmannsberger CK, Eigl BJ, Noonan K, Wadhwa D, Attwell A, Keith B, Ellard SL, Le L, Gleave ME, Wyatt AW, Chi KN. Optimal sequencing of enzalutamide and

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

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

Bijlagen bij module Eerstelijnsbehandeling van CRPC

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld voor deze module.

5

Implementatieplan

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

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

- ¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.**
- ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.**
- ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.**

20

...

Evidence tables

1a ARSI nmCRPC

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

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

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

						<p><i>better health-related quality of life, ranging from 1–156; a positive difference favours darolutamide.</i></p> <p>I: 112.9 (111.8 to 114.0) C: 111.6 (110.5 to 112.7) MD (95%CI): 1.3 (0.4 to 2.1) Minimal important difference: 10.</p>	
<p>PROSPER</p> <p>Publications: Hussain, 2018 and Sternberg 2020</p>	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: 300 sites in 32 countries worldwide</p> <p>Funding and conflicts of interest: Funded by Pfizer and Astellas Pharma. Authors were funded by the sponsor for editorial assistance. The authors made agreements</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 y/o - CRPC (confirmed pathologically) - rising PSA despite castration-associated testosterone levels - ADT + gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist or bilateral orchiectomy - 3 rising PSA levels 1w apart - baseline PSA >2ng/ml 	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): Enzalutamide (at a dose of 160 mg) once daily.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): Placebo once daily.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 23 months (median) until first interim analysis.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> No losses to follow up reported.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> I: 3 for outcome adverse events C: 3 for outcome adverse events Reasons: not reported.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Survival</u></p> <p><i>Interim analysis</i></p> <p><u>1.1 Overall survival</u> I: 830/933 (89%) C: 402/468 (87%) HR (95%CI): 0.80 (0.58 to 1.09), p=0.15 (Hussain, 2018)</p> <p><u>1.2 Metastases free survival</u> I: 36.6 months C: 14.7 months HR (95%CI): 0.29 (0.24 to 0.35), p<0.001 (Hussain, 2018)</p>	<p>Authors conclusion: Hussain (2018): <i>Enzalutamide treatment resulted in a significant delay in the development of metastases, and increase in overall survival, without difference in quality of life. Adverse events were more common in the treatment group.</i></p> <p>Sternberg (2021): <i>Enzalutamide treatment is associated with more adverse events, especially cardiovascular events, although median treatment time was longer (33.9 months vs. 14.2 months) and</i></p>

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

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

						<p><i>of at least 10 points from baseline in the global score for each patient."</i></p> <p>I: 11.1 months until degradation C: 11.1 months until degradation RR (95%CI): comparable degradation time</p>	
<p>SPARTAN</p> <p>Publications: Smith 2018, Small 2019 and Smith 2021</p>	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: 332 centers in 26 countries worldwide</p> <p>Funding and conflicts of interest: funded by Janssen Research and Development. Authors were funded by the sponsor for editorial assistance. The authors made agreements with the sponsor</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 y/o - CRPC (confirmed histology and cytologically) - high risk for development of metastasis - PSA doubling time <10months during continuous ADT - continuing ADT during trial <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Distant bone metastases at scan - Local or 	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): Apalutamide (240 mg per day) taken orally daily, until protocol defined progression, adverse events or withdrawal of consent occurred.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Placebo (matched) until protocol defined progression, adverse events or withdrawal of consent occurred.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 20.3 months (median) until first interim analysis.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 3 Control: 3 Reasons: 6 patients underwent randomization but never received treatment or placebo.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 3 on outcome adverse events Control: 3 on outcome adverse events Reasons: 6 patients underwent randomization but never received</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Survival</u></p> <p><i>Interim analysis</i></p> <p><u>1.1 Overall survival</u> I: 628/806 (78%) C: 294/401 (73%) HR (95%CI): 0.76 (0.60 to 0.96), P=0.0197 (Small, 2019)</p> <p><u>1.2 Metastases free survival</u> I: 40.5 months C: 16.2 months HR (95%CI): 0.27 (0.22 to 0.34), p<0.001 (Smith, 2018)</p> <p><u>1.3 Progression free survival</u></p>	<p>Authors conclusion: Smith (2018): <i>Survival was significantly longer with apalutamide than with placebo in patients with nmCRPC.</i> Small (2019): <i>Apalutamide may prolong survival in patients with high-risk nmCRPC.</i> Smith (2021): <i>Apalutamide improves overall survival and lengthens time before initiation of cytotoxic chemotherapy in patients with nmCRPC. With longer follow up, safety profile was similar to that shown in earlier studies.</i></p>

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

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

1b ARSI mCRPC

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

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

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

						<p>4. Quality of life <i>Number of months until a decline of >10 points occurred in FACT-P score</i> I: 12.7 mo. C: 8.3 mo. HR (95%CI): 0.78 (0.66–0.92)</p>	
<p>PREVAIL</p> <p><i>Publications: Beer, 2014 and Loriot, 2015</i></p>	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: 180 centers worldwide (exact locations not mentioned)</p> <p>Funding and conflicts of interest: Funded by Medivation and Astellas Pharma. Disclosures found in the Appendix. <i>“Dr. Armstrong reports grant support from Medivation/Astellas, Janssen, Sanofi Aventis, Dendreon, and Bayer during the conduct of the study, and personal fees from Medivation/Astellas, Janssen, Dendreon, Sanofi Aventis, and Bayer outside the</i></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - histologically confirmed adenocarcinoma of the prostate - documented metastases and PSA progression - despite receiving LHRH therapy or orchiectomy with serum level testosterone (<1.73 nmol/L) or less. - Concomitant ADT. - Additional inclusion criteria in article of Beer (2014). <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - cytotoxic chemotherapy 	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): oral enzalutamide (at a dose of 160 mg) once daily</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): placebo once daily with or without food</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> <i>Imaging was performed at the time of screening, at weeks 9, 17, and 25, and every 12 weeks thereafter.</i> Total follow up was median 12 months for radiographic progression and median 22 months for overall survival outcomes.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention, N (%): 1 Reasons (describe): lost to follow up. Control, N (%): 0</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Survival</u></p> <p><i>Interim analysis</i></p> <p><u>1.1 Overall survival</u> <i>Number of deaths regardless of cause during trial period.</i> I: 241/872 (28%) C: 299/845 (35%) HR (95%CI): 0.71 (0.60-0.84)</p> <p><u>1.2 Progression free survival</u> <i>Rate of radiographic progression at 12 months follow up.</i> I: 65% C: 14% HR (95%CI): 0.19 (0.15-0.23)</p>	<p><u>Authors’ conclusion:</u> <i>“In conclusion, in men with minimally symptomatic or asymptomatic metastatic prostate cancer who had not received chemotherapy, enzalutamide, an oral therapy with an excellent side-effect profile, significantly delayed radiographic disease progression or death, the need for cytotoxic chemotherapy, and the deterioration in quality of life and significantly improved overall survival.”</i></p>

	<i>submitted work."</i>	<p>before</p> <ul style="list-style-type: none"> - visceral metastases - heart failure <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 832 Control: 801</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Groups were comparable at baseline.</p>			<p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention, N (%): 0 Reasons (describe): all participants except for one lost to follow in the intervention group were included in the safety (toxicity) analysis.</p> <p>Control, N (%): 0 Reasons (describe): all participants were included in safety analysis.</p>	<p><i>Long term analysis</i> No long term follow up performed.</p> <p><u>2. Toxicity</u></p> <p><i>Interim analysis</i></p> <p><u>Adverse event, grade 3-4</u> I: 374 (43) C: 313 (37) RR (95%CI) 1.08 (0.93-1.25)</p> <p><i>Long term analysis</i> No long term follow up performed.</p> <p><u>3. Costs</u> Not reported.</p> <p><u>4. Quality of life</u> <i>Number of months until decline of 10 points or more occurred on FACT-P total score.</i> I: 11.3 mo. C: 5.6 mo. HR (95%CI): 0.63, confidence interval not reported. P<0.001</p>	
--	-------------------------	--	--	--	---	--	--

2 Chemotherapy

No evidence tables.

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

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

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

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

Risk of bias tables

1a ARSI nmCRPC

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

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

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

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

1b ARSI mCRPC

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

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

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

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

2 Chemotherapy

No risk of bias tables.

5

3 Radioligand therapy

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

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

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

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

Table of excluded studies

1. ARSI

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

2. Chemotherapy

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

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

5

Literatuur zoekstrategie

Zoekverantwoording

Algemene informatie

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

5 Zoekopbrengst

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

Zoekstrategie

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

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

adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/)) (490203)

7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2105819)

8 5 and 6 (143) – SRs

9 (5 and 7) not 8 (724) - RCTs

10 8 or 9 (867)