

Evidenzbericht

zur S3-Leitlinie Prostatakarzinom

Version 6.0 – Mai 2021

AWMF-Registernummer: 043/022OL

Evidenzbericht

Inhaltsverzeichnis

1.	Evidenzbericht	4
1.1.	Herausgegeben von.....	4
1.2.	Federführende Fachgesellschaft.....	4
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.4.	Kontakt	4
1.5.	Zitierweise des Leitlinienreports	4
1.6.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	4
1.7.	Recherchedokumentation 2021	6
1.7.1.	MRT-gestützte Biopsie	6
1.7.2.	Fokale Hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) Ablation.....	9
1.7.3.	Fokale Photodynamische Therapie (PDT)	12
1.7.4.	Brachytherapie.....	15
1.7.5.	Irreversible Elektroporation (IRE)	18
1.7.6.	Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid sowie Abirateron	21
1.7.7.	Lutetium-177-PSMA-Therapie	24
1.7.8.	Radium-223.....	27
1.7.9.	Lokale Therapie bei mPCa.....	31
1.7.10.	Adjuvante vs. Salvage Strahlentherapie.....	35
1.7.11.	PSMA-PET (CT)-Diagnostik.....	37
1.8.	Evidenzzusammenfassungen.....	40
1.8.1.	MRT-gestützte Biopsie	40
1.8.2.	Fokale Hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) Ablation.....	56
1.8.3.	Fokale Therapie Kryotherapie.....	59
1.8.4.	Fokale Photodynamische Therapie (PDT)	61
1.8.5.	Brachytherapie.....	66
1.8.6.	Irreversible Elektroporation (IRE)	73
1.8.7.	Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid sowie Abirateron	75
1.8.8.	Lutetium-177-PSMA-Therapie	102
1.8.9.	Radium-223.....	107
1.8.10.	Lokale Therapie bei mPCa.....	114
1.8.11.	Adjuvante vs. Salvage Strahlentherapie.....	123
1.8.12.	PSMA-PET (CT)-Diagnostik	131
1.9.	Evidenztabelle.....	140
1.9.1.	MRT-gestützte Biopsie	140
1.9.2.	Fokale Hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) Ablation.....	170
1.9.3.	Kryotherapie.....	173
1.9.4.	Fokale Photodynamische Therapie (PDT)	176
1.9.5.	Brachytherapie.....	181
1.9.6.	Irreversible Elektroporation (IRE)	192
1.9.7.	Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid sowie Abirateron	194
1.9.8.	Olaparib	236
1.9.9.	Lutetium-177-PSMA-Therapie	241
1.9.10.	Radium-223.....	250
1.9.11.	Lokale Therapie bei mPCa.....	267
1.9.12.	Adjuvante vs. Salvage Strahlentherapie.....	282

1.9.13.PSMA-PET (CT)-Diagnostik	297
---------------------------------------	-----

1. Evidenzbericht

Der Evidenzbericht ergänzt den Leitlinienreport der S3-Leitlinie Prostatakarzinom (AWMF-Registrierungsnummer 043/022OL). Für die Bearbeitung der Version 6.0 der S3-Leitlinie wurden zu 16 Fragestellungen systematische Recherchen durchgeführt, die in diesem Dokument dargestellt sind.

Die Evidenzauflösungen der Vorversionen finden sich in der Dokumentationshistorie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>).

1.1. Herausgegeben von

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office des Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14075 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de

www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Evidenzbericht, Version 6.0, Mai 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Lang- und Kurzversion der S3-Leitlinie zur "Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms", ist über die folgenden Seiten zugänglich

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>)
- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-022OL.html>)
- Guidelines International Network (www.gin.net)

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente zur Leitlinie:

- Leitlinienreport zur Leitlinie
- Evidenzbericht zur Leitlinie (dieses Dokument)
- Kurzversion der Leitlinie
- Patientenleitlinie "Früherkennung von Prostatakrebs"
- Patientenleitlinie: "Prostatakrebs 1 - Lokal begrenztes Prostatakarzinom"
- Patientenleitlinie "Prostatakrebs 2 - Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom"
- Englische Übersetzung (geplant)

1.7. Recherchedokumentation 2021

1.7.1. MRT-gestützte Biopsie

1.7.1.1. PICO-Frage

- P Personen mit Verdacht auf Prostatakarzinom
- I MRT-gestützte Biopsie
- C systematische Biopsie
- O prädiktiver Wert / Sensitivität, Spezifität der MRT

Diagnostische Studien zu MRT / Biopsie / Zeitraum seit 01.12.2016 (letzte Recherche November 2016)

1.7.1.2. Recherchestrategien

1.7.1.2.1. Medline via Pubmed (03.08.2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	#10 Filters: Publication date from 2016/12/01	815
#10	#4 AND #9	1963
#9	sensitivity and specificity[MeSH Term] OR predictive value of tests[MeSH Term] OR sensitiv*[Title/Abstract] OR (predictive[Title/Abstract] AND value*[Title/Abstract]) OR accuracy*[Title/Abstract]	2083237
#8	#7 Filters: Publication date from 2016/12/01	143
#7	#4 AND #6	251
#6	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet	465892

Nr.	Suchfrage	Anzahl
	[tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	
#5	#4 Filters: Publication date from 2016/12/01	1978
#4	#1 AND #2 AND #3	4521
#3	Biopsy[Mesh] OR biops*[Text Word] OR intervention*[Text Word]	1566095
#2	(Magnetic Resonance Imaging, Interventional[MeSH Terms]) OR ((magneti*[Text Word] AND resonanc*[Text Word] AND (imagin*[Text Word] OR tomograph*[Text Word])) OR MRI[Text Word] OR MR[Text Word] OR NMR[Text Word])	836779
#1	Prostatic Neoplasms[MeSH Terms] OR (prostat*[Text Word]) AND ((cancer*[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR malign*[Text Word] OR tumor*[Text Word] OR tumour*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word] OR adenocarcinom*[Text Word]))	181990

Anzahl der Treffer: Systematische Übersichtsarbeiten (SR)/ RCT: 143 / 815

1.7.1.2.2. Datenbanken der Cochrane Library (03.08.2020) <https://www.cochrane-library.com/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	#12 Custom Range: 01.12.2016-	491
#13	#11 Custom Range: 01.12.2016-	1
#12	#10, in Trials	574
#11	#10, in Cochrane Reviews (Reviews only)	1
#10	(#3 AND #6 AND #9)	576
#9	#7 OR #8	410118
#8	(biops* OR intervention*):ti,ab,kw	409439
#7	MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees	5629
#6	#4 OR #5	36132
#5	((magneti* AND resonanc* AND (imagin* OR tomograph*)) OR MRI OR MR OR NMR):ti,ab,kw	36132
#4	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging, Interventional] explode all trees	29
#3	#1 OR #2	14399
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw	14399
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5473

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / Studien: 1 / 491

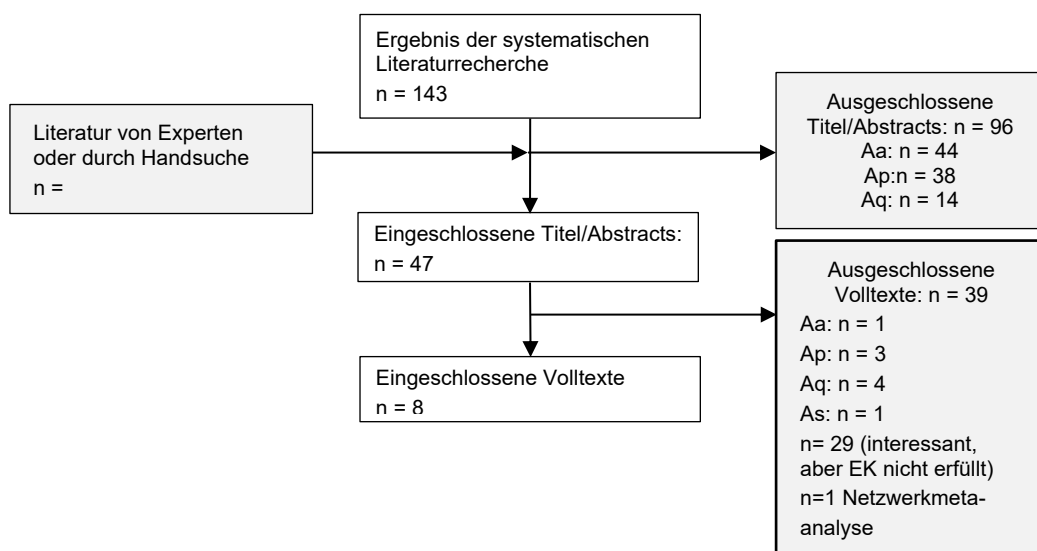
1.7.1.2.3. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten	Summe ohne Doubletten
SR	143	1	144	2	142
Studien	815	491	1.306	100	1.206

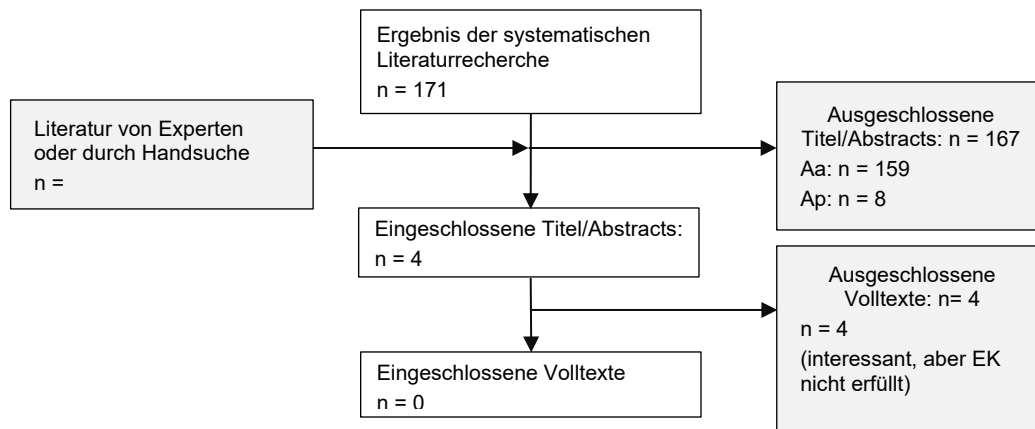
1.7.1.2.4. **Kriterien für den Ein- und Ausschluss**

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

1.7.1.2.5. **Flowchart**
Aggregierte Evidenz:



Studien: (Hinweis: die eingeschlossenen Übersichtsarbeiten bilden einen Recherchezeitraum bis Dezember 2019 ab; im Updatezeitraum 2020: 171 Studien aus 1.206 für das Screening ausgewählt)



1.7.2. Fokale Hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) Ablation

1.7.2.1. PICO-Frage

- P Personen mit (lokal begrenztem) Prostatakarzinom
- I HIFU Ablation (Hochintensiver fokussierter Ultraschall)
- C keine oder [nicht definiert]
- O [nicht definiert]

Zeitraum seit 01.04.2017 (letzte Recherche April 2017)

1.7.2.2. Recherchestrategien

1.7.2.2.1. Medline via Pubmed (25.08.2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	#3 NOT (#5 OR #8) Filters: Publication date from 2017/04/01	195
#10	#8 Filters: Publication date from 2017/04/01	14
#9	#5 Filters: Publication date from 2017/04/01	24
#8	#7 NOT #5	101
#7	#3 AND #6	119
#6	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1213069
#5	#3 AND #4	80
#4	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies	469587

Nr.	Suchfrage	Anzahl
	[tiab] OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	
#3	#1 AND #2	1355
#2	(High-Intensity Focused Ultrasound Ablation[MeSH Terms]) OR (HIFU[Text Word] OR focal one[Text Word] OR tulsa[Text Word] OR ((transurethral[Text Word] OR high-intensity focused[Text Word]) AND (ultrasound[Text Word] OR ablation[Text Word])))	6132
#1	(Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR ((prostat*[Text Word]) AND ((cancer*[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR malign*[Text Word] OR tumor*[Text Word] OR tumour*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word] OR adenocarcinom*[Text Word])))	182643

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 24 / 14

Anmerkung: MeSH: „Ultrasound, High-Intensity Focused, Transrectal“ ist in „High-Inten-
sity Focused Ultrasound Ablation[MeSH Terms]“ bereits enthalten

1.7.2.2.2. Datenbanken der Cochrane Library (25.08.2020) <https://www.cochrane-library.com/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	#9 Custom Range: 01.04.2017-	72
#10	#8 Custom Range: 01.04.2017-	1
#9	#7, in Trials	127
#8	#7, in Cochrane Reviews (Reviews only)	1
#7	#3 AND #6	130
#6	#4 OR #5	2081
#5	(HIFU OR focal one OR tulsa OR ((transurethral OR high intensity focused) AND (ultrasound OR ablation)):ti,ab,kw	2081
#4	MeSH descriptor: [High-Intensity Focused Ultrasound Ablation] explode all trees	70
#3	#1 OR #2	14399
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw	14399
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5472

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 1 / 72

1.7.2.2.3. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

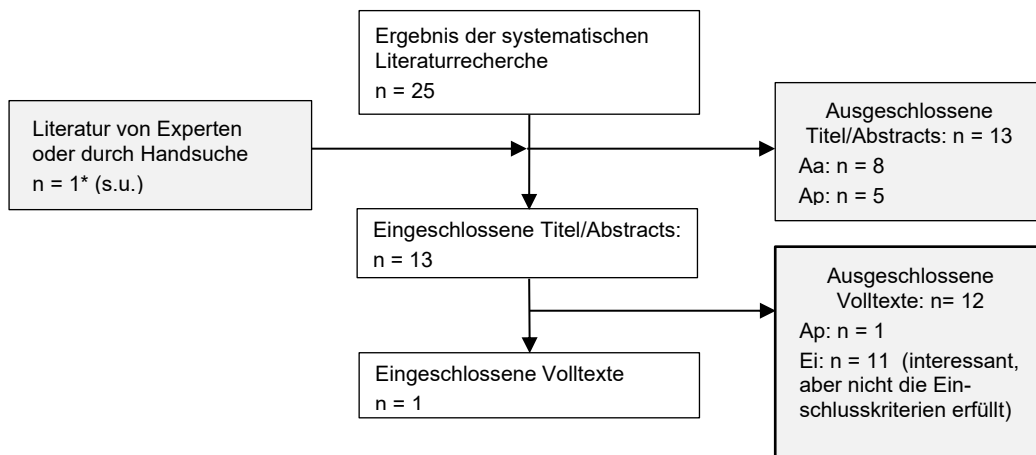
	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten	Summe ohne Doubletten
Aggregierte Evidenz	24	1	25	0	25
RCTs	14	72	86	7	79
Weitere	195	-	195	0	195

1.7.2.2.4. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

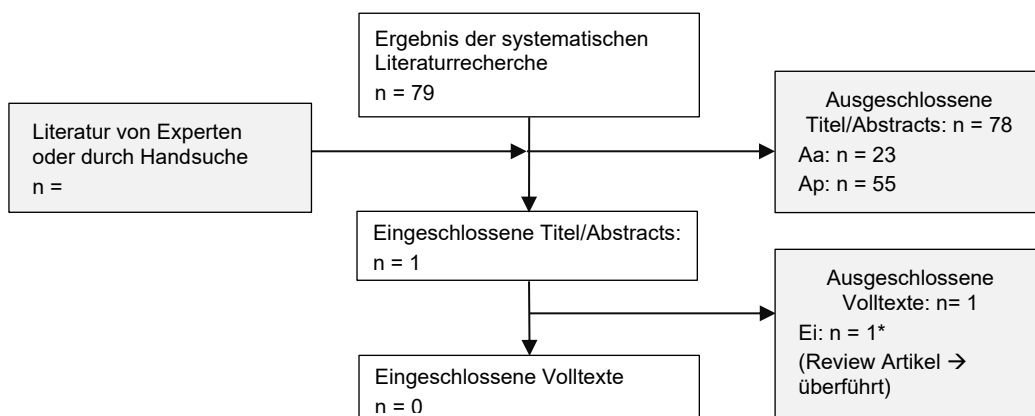
Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

1.7.2.2.5. Flowchart

Aggregierte Evidenz:



Randomisierte kontrollierte Studien:



Hinweis: es wurde ein Cochrane Review zur Kryotherapie in dieser Recherche ermittelt:

Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, et al. Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018(5). DOI: 10.1002/14651858.CD005010.pub3. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005010.pub3>.

1.7.3. Fokale Photodynamische Therapie (PDT)

1.7.3.1. PICO-Frage

P	Personen mit (lokal begrenztem) Prostatakarzinom
I	Photodynamische Therapie (PDT)
C	keine oder [nicht definiert]
O	[nicht definiert]

1.7.3.2. Recherchestrategien

1.7.3.2.1. Medline via Pubmed (27.08.2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	#3 NOT (#5 OR #8)	444
#8	#7 NOT #5	24
#7	#3 AND #6	26
#6	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1213405
#5	#3 AND #4	14
#4	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw] OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	469852
#3	#1 AND #2	482
#2	((Photochemotherapy[MeSH Terms]) OR (padeliporfin[Supplementary Concept])) OR (photochemotherap*[Text Word] OR photodynamic*[Text Word] OR VTP[Text	34959

Nr.	Suchfrage	Anzahl
	Word] OR tookad[Text Word] OR padeliporfin[Text Word] OR photosensitizer[Text Word])	
#1	(Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR ((prostat*[Text Word]) AND ((cancer*[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR malign*[Text Word] OR tumor*[Text Word] OR tumour*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word] OR adenocarcinom*[Text Word])))	182683

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 14 / 24

1.7.3.2.2. Datenbanken der Cochrane Library (27.08.2020) <https://www.cochrane-library.com/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	#7, in Trials	24
#8	#7, in Cochrane Reviews (Reviews only)	0
#7	#3 AND #6	24
#6	#4 OR #5	2638
#5	(photochemotherap* OR photodynamic* OR VTP OR tookad OR padeliporfin OR photosensitizer):ti,ab,kw	2638
#4	MeSH descriptor: [Photochemotherapy] explode all trees	849
#3	#1 OR #2	14399
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw	14399
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5472

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 0 / 24

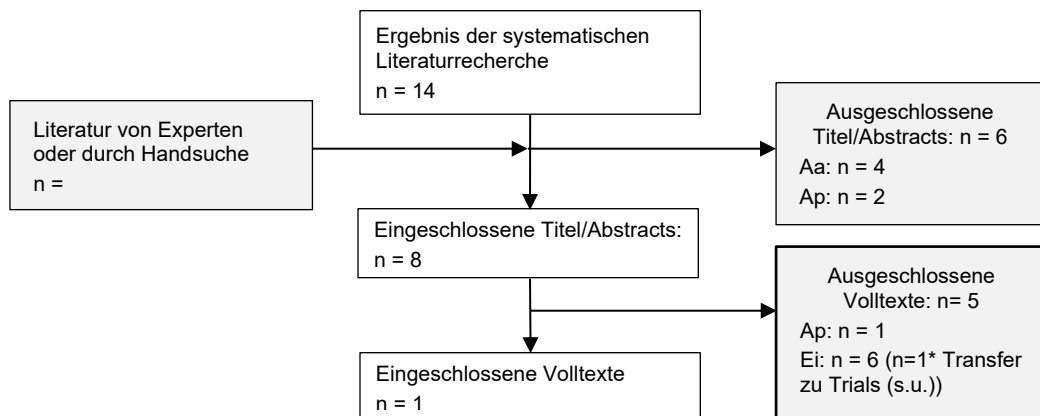
1.7.3.2.3. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten	Summe ohne Doubletten
Aggregierte Evidenz	14	0	14	-	14
RCTs	24	24	48	10	38
Weitere	444	-	444	-	444

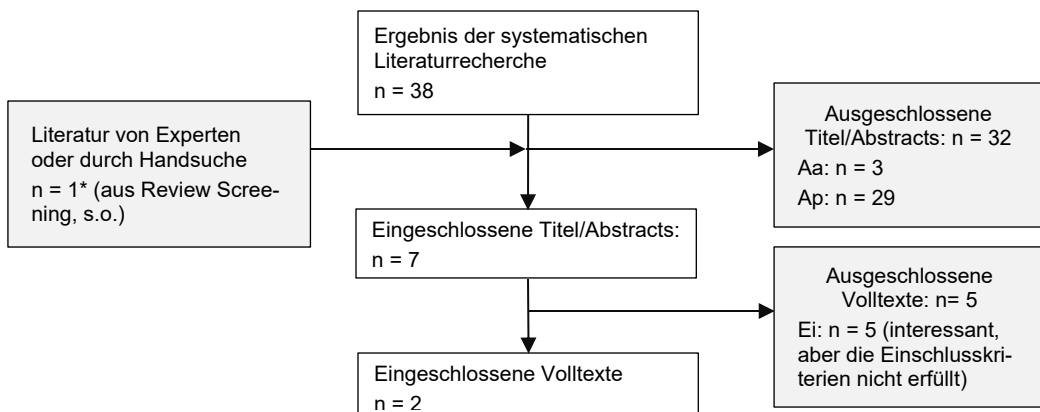
1.7.3.2.4. **Kriterien für den Ein- und Ausschluss**

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

1.7.3.2.5. **Flowchart**
Aggregierte Evidenz:



Randomisierte kontrollierte Studien:



1.7.4. Brachytherapie

1.7.4.1. PICO-Frage

- P Personen mit Prostatakarzinom
- I Brachytherapie (interne Strahlentherapie)
- C keine oder [nicht definiert]
- O [nicht definiert]

Zeitraum seit 01.01.2011 (letzte Recherche März 2011)

1.7.4.2. Recherchestrategien

1.7.4.2.1. Medline via Pubmed (12.08.2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	#7 Filters: Publication date from 2011/01/01	260
#8	#5 Filters: Publication date from 2011/01/01	180
#7	(#3 AND #6) NOT #5	504
#6	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1210333
#5	#3 AND #4	264
#4	systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	467313

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#3	#1 AND #2	6097
#2	(Brachytherapy[MeSH Terms]) OR (brachytherap*[Text Word] OR curietherap*[Text Word] OR ((radioisotope*[Text Word] OR plaque therap*[Text Word] OR radiotherap*[Text Word] OR irradiation[Text Word] OR radiation[Text Word]) AND (surface[Text Word] intracav*[Text Word] OR interstitial*[Text Word])))	29681
#1	(Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR ((prostat*[Text Word]) AND ((cancer*[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR malign*[Text Word] OR tumor*[Text Word] OR tumour*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word] OR adenocarcinom*[Text Word])))	182261

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 180 / 260

1.7.4.2.2. Datenbanken der Cochrane Library (12.08.2020) <https://www.cochrane-library.com/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#12	#10 Custom Range: 01.01.2011-	384
#11	#9 Custom Range: 01.01.2011-	2
#10	#8, in Trials	476
#9	#8, in Cochrane Reviews (Reviews only)	3
#8	#7 NOT (conference abstract):pt	479
#7	#3 AND #6	631
#6	#4 OR #5	4362
#5	(brachytherap* OR curietherap* OR ((radioisotope* OR plaque therap* OR radiotherap* OR irradiation OR radiation) AND (surface OR intracavit* OR interstitial*)):ti,ab,kw	4362
#4	MeSH descriptor: [Brachytherapy] explode all trees	681
#3	#1 OR #2	14399
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw	14399
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5472

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 2 / 384

1.7.4.2.3. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten	Summe ohne Doubletten
Aggregierte Evidenz	180	2	182	2	180
RCTs	260	384	644	107	537

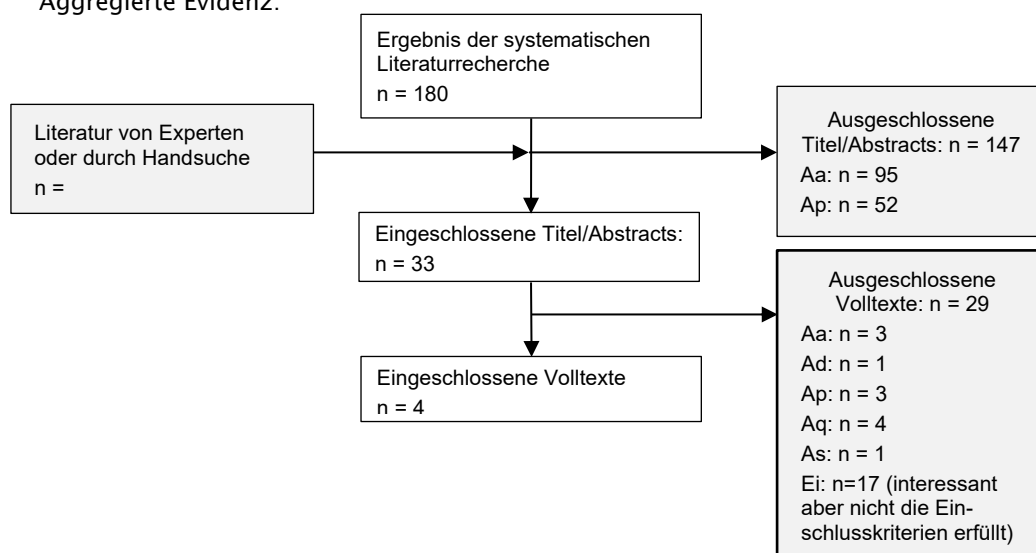
1.7.4.2.4. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

1.7.4.2.5.

Flowchart

Aggregierte Evidenz:



Hinweis: Ein Screening der ermittelten 537 Studien erfolgte nicht, da die eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten den Recherchezeitraum abbildeten.

1.7.5. Irreversible Elektroporation (IRE)

1.7.5.1. PICO-Frage

- P Personen mit (lokal begrenztem) Prostatakarzinom
- I Irreversible Elektroporation (IRE)
- C keine oder [nicht definiert]
- O [nicht definiert]

1.7.5.2. Recherchestrategien

1.7.5.2.1. Medline via Pubmed (31.08.2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	#3 NOT (#5 OR #7)	180
#7	(#3 AND #6) NOT #5	15
#6	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1214138
#5	#3 AND #4	10
#4	Search (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw] OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	392275
#3	#1 AND #2	205
#2	(Electroporation[MeSH Terms]) OR (electroporation*[Text Word] OR IRE[Text Word])	15521

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR ((prostat*[Text Word]) AND ((cancer*[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR malign*[Text Word] OR tumor*[Text Word] OR tumour*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word] OR adenocarcinom*[Text Word])))	182792

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 10 / 15

1.7.5.2.2. Datenbanken der Cochrane Library (31.08.2020) <https://www.cochrane-library.com/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	#7, in Trials	14
#8	#7, in Cochrane Reviews (Reviews only)	0
#7	#3 AND #6	14
#6	#4 OR #5	295
#5	(electroporation* OR IRE):ti,ab,kw	289
#4	MeSH descriptor: [Electroporation] explode all trees	33
#3	#1 OR #2	14399
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw	14399
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5472

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 0 / 14

1.7.5.2.3. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

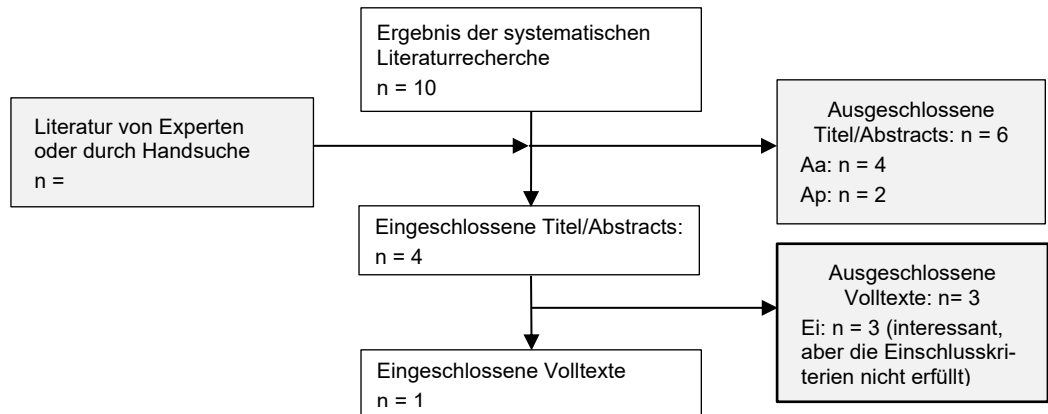
	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten	Summe ohne Doubletten
Aggregierte Evidenz	10	0	10	0	10
RCTs	15	14	29	2	27
Weitere	180	-	180	180	180

1.7.5.2.4. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

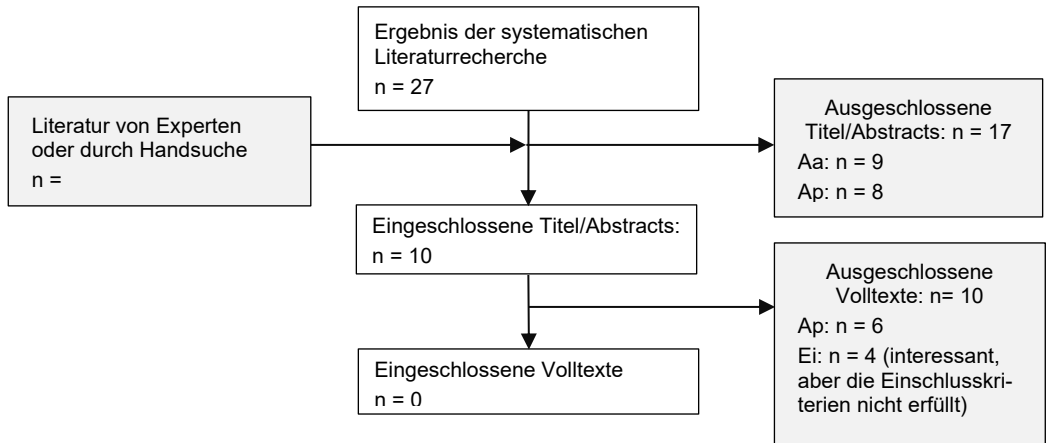
Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

1.7.5.2.5.

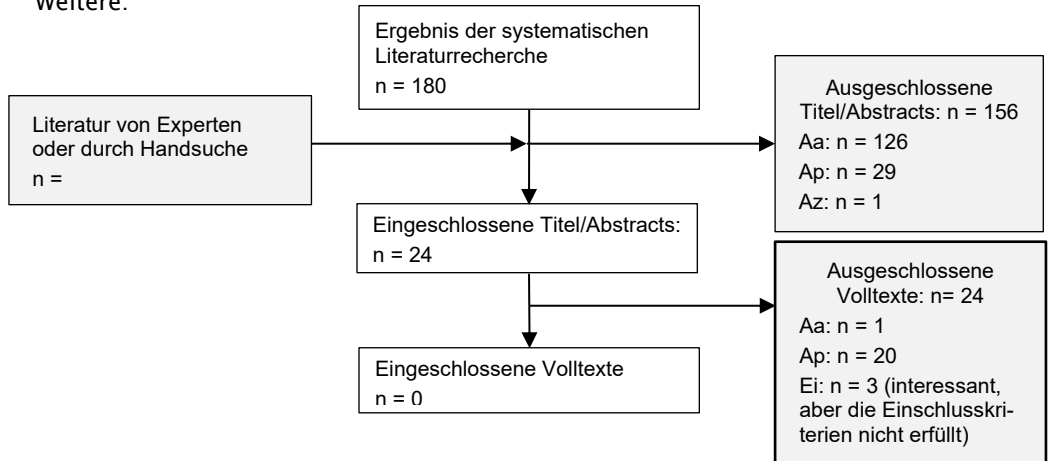
Flowchart
Aggregierte Evidenz:



Randomisierte kontrollierte Studien:



Weitere:



1.7.6. Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid sowie Abirateron

1.7.6.1. PICO-Frage

- P Personen mit Prostatakarzinom, nicht metastasiert, kastrationsresistent
- I Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid sowie Abirateron
- C keine oder [nicht definiert]
- O [nicht definiert]

1.7.6.2. Recherchestrategien

1.7.6.2.1. Medline via Pubmed (08.06.2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#15	(#11 AND #14) NOT #13	493
#14	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1196731
#13	#11 AND #12	182
#12	Search (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	379907
#11	#3 AND #10	2973
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3188
#9	apalutamid*[Text Word] OR ARN-509[Text Word] OR Erleada[Text Word] OR darolutamid*[Text Word] OR Nubeqa[Text Word] OR ORM-16497[Text Word] OR ODM-201[Text Word] OR ORM-16555[Text Word] OR enzalutamide*[Text Word] OR MDV3100[Text Word] OR MDV-3100[Text Word] OR Xtandi[Text Word] OR	3188

Nr.	Suchfrage	Anzahl
	abirateron*[Text Word] OR Zytiga[Text Word] OR CB 7630[Text Word] OR CB-7630[Text Word] OR CB7630[Text Word] OR CB-7598[Text Word] OR CB 7598[Text Word] OR CB7598[Text Word]	
#8	Abiraterone Acetate[MeSH Terms]	439
#7	abiraterone[Supplementary Concept]	648
#6	MDV 3100[Supplementary Concept]	854
#5	darolutamide[Supplementary Concept]	35
#4	apalutamide[Supplementary Concept]	66
#3	#1 OR #2	180294
#2	(prostat*[Text Word]) AND ((cancer*[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR malign*[Text Word] OR tumor*[Text Word] OR tumour*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word] OR adenocarcinom*[Text Word]))	180294
#1	Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]	127241

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs / weitere: 182 / 493

1.7.6.2.2. Datenbanken der Cochrane Library (08.06.2020) <https://www.cochrane-library.com/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#10	#7 NOT (conference abstract):pt	608
#9	#7, in Trials	1107
#8	#7, in Cochrane Reviews (Reviews only)	1
#7	#3 AND #6	1109
#6	#4 OR #5	1183
#5	(apalutamid* OR ARN-509 OR Erleada OR darolutamid* OR Nubeqa OR ORM-16497 OR ODM-201 OR ORM-16555 OR enzalutamid* OR MDV3100 OR MDV-3100 OR abirateron* OR Zytiga OR CB 7630 OR CB-7630 OR CB7630 OR CB-7598 OR CB 7598 OR CB7598):ti,ab,kw	1183
#4	MeSH descriptor: [Abiraterone Acetate] explode all trees	141
#3	#1 OR #2	14288
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw	14288
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5417

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 1 / 608

+ 1 Protokoll

1.7.6.2.3. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten	Summe ohne Doubletten
Aggregierte Evidenz	182	1*	182	-	183
RCTs	493	608	1.101	234	867

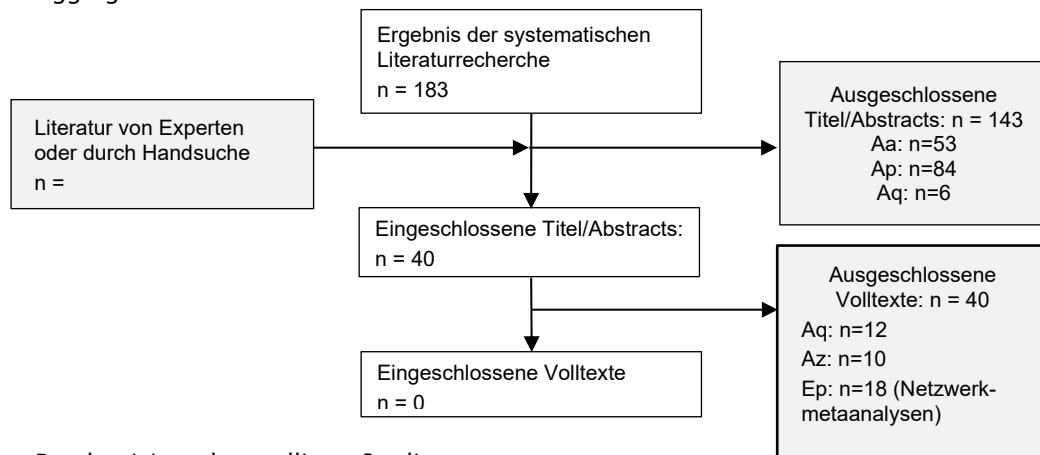
*Protokoll

1.7.6.2.4. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

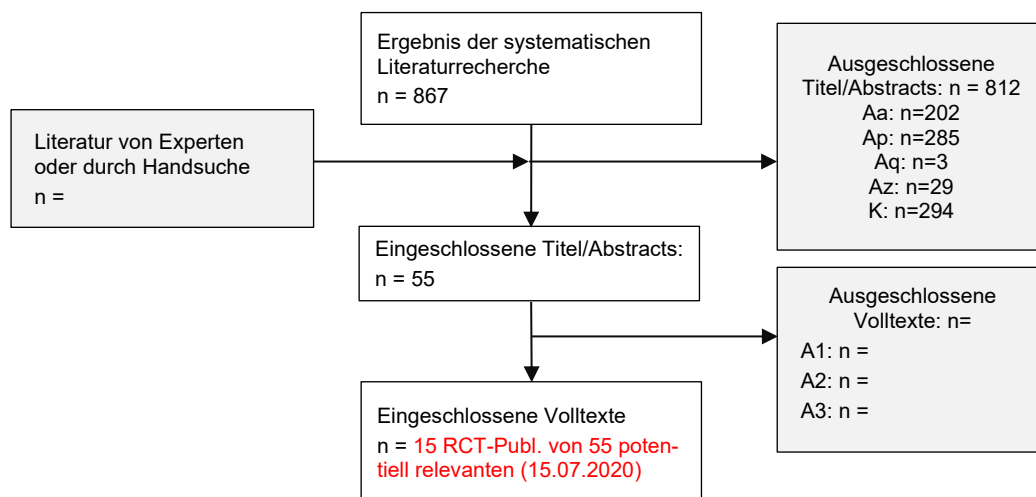
Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

1.7.6.2.5. Flowchart

Aggregierte Evidenz:



Randomisierte kontrollierte Studien:



Anmerkung + 1 Protokoll:

Abiraterone acetate in combination with androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Sathianathan, Dahm, Brown, Oestreich, Gupta, Konety, Kunath. 24 January 2019.

1.7.7. Lutetium-177-PSMA-Therapie

1.7.7.1. PICO-Frage

P Personen mit Prostatakarzinom

I Lutetium-177-PSMA-Therapie

C keine oder [nicht definiert]

O [nicht definiert]

Recherche ab 01.03.2017 (letzte Recherche 06.03.2017)

1.7.7.2. Recherchestrategien

1.7.7.2.1. Medline via Pubmed (10.08.2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	#7 Filters: Publication date from 2017/03/01	28
#8	#5 Filters: Publication date from 2017/03/01	16
#7	(#3 AND #6) NOT #5	113
#6	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1209886
#5	#3 AND #4	49
#4	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	466965
#3	#1 AND #2	1352

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#2	(177Lu-PSMA-617[Supplementary Concept]) OR ((radionuclide*[Text Word] AND therap*[Text Word]) OR ((Lu*[Text Word] OR 177Lu*[Text Word] OR Lu177*[Text Word] OR Lu-177*[Text Word] OR Lutetium[Text Word]) AND (PSMA[Text Word] OR prostate-specific[Text Word] OR prostate specific[Text Word])))	24641
#1	(Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR ((prostat*[Text Word]) AND ((cancer*[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR malign*[Text Word] OR tumor*[Text Word] OR tumour*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word] OR adenocarcinom*[Text Word])))	182190

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 16 / 28

1.7.7.2.2. Datenbanken der Cochrane Library (10.08.2020) <https://www.cochrane-library.com/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	#7 Custom Range: 01.03.2017-	227
#8	#6 Custom Range: 01.03.2017-	12
#8	#5, in Trials	497
#7	#5, in Cochrane Reviews (Reviews only)	19
#6	#5 NOT (conference abstract):pt	516
#5	#3 AND #4	648
#4	((radionuclide* AND therap*) OR ((Lu* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR Lutetium) AND (PSMA OR prostate-specific OR prostate specific))):ti,ab,kw	2309
#3	#1 OR #2	14399
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw	14399
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5472

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 12 / 227

1.7.7.2.3. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

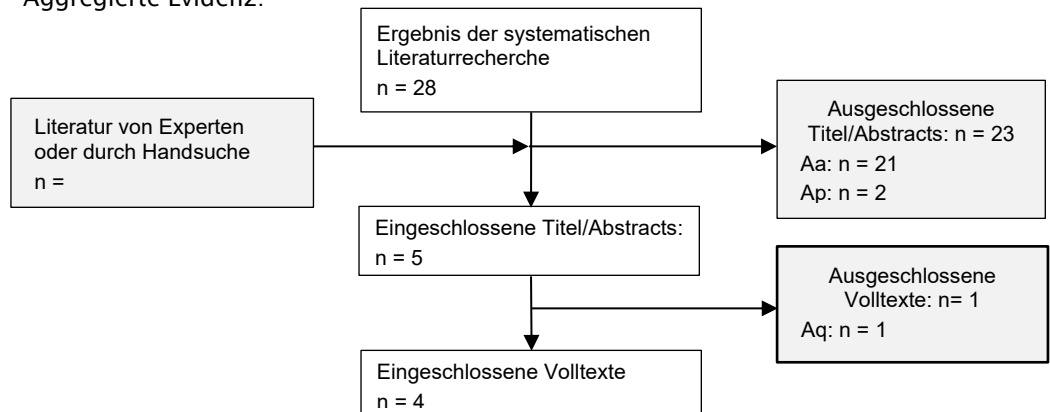
	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten	Summe ohne Doubletten
Aggregierte Evidenz	16	12	28	0	28
RCTs	28	227	255	8	247

1.7.7.2.4. **Kriterien für den Ein- und Ausschluss**

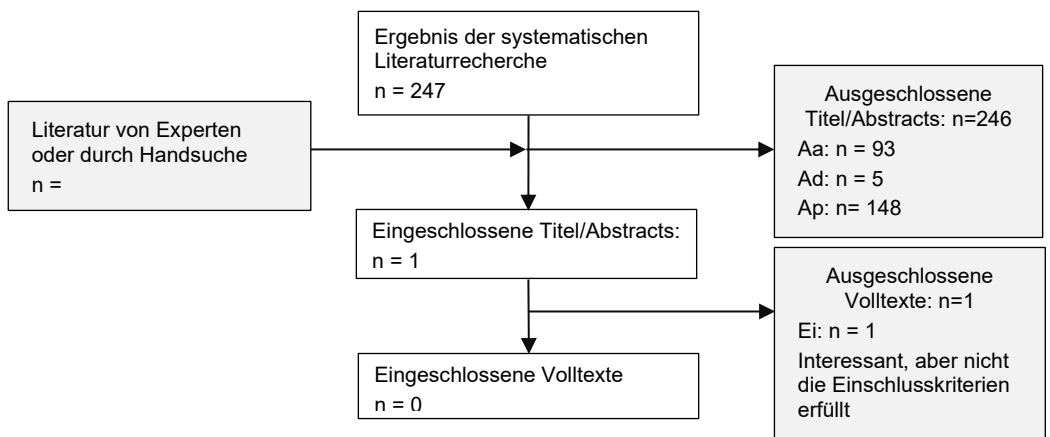
Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

1.7.7.2.5. **Flowchart**

Aggregierte Evidenz:



Randomisierte kontrollierte Studien:



1.7.8. Radium-223

1.7.8.1. PICO-Frage

P Personen mit Prostatakarzinom

I Radium 223

C keine oder [nicht definiert]

O [nicht definiert]

(Letzte Recherche 10.04.2013)

1.7.8.2. Recherchestrategien

1.7.8.2.1. Medline via Pubmed (04.06.2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	(#7 AND #10) NOT #9	145
#10	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1196980
#9	#7 AND #8	66
#8	Search (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	380078
#7	#3 AND #6	756
#6	#4 OR #5	8809
#5	radium[Text Word] OR alpharadin[Text Word]	8809
#4	Radium[MeSH Terms]	6286

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#3	#1 OR #2	180337
#2	(prostat*[Text Word]) AND ((cancer*[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR malign*[Text Word] OR tumor*[Text Word] OR tumour*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word] OR adenocarcinom*[Text Word]))	180337
#1	Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]	127350

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 66 / 145

1.7.8.2.2. Datenbanken der Cochrane Library (04.06.2020) <https://www.cochrane-library.com/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	#7, in Trials	193
#8	#7, in Cochrane Reviews (Reviews only)	0
#7	#3 AND #6	193
#6	#4 OR #5	311
#5	(radium OR alpharadin):ti,ab,kw	311
#4	MeSH descriptor: [Radium] explode all trees	47
#3	#1 OR #2	14288
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw	14288
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5417

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 0 / 193

1.7.8.2.3. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

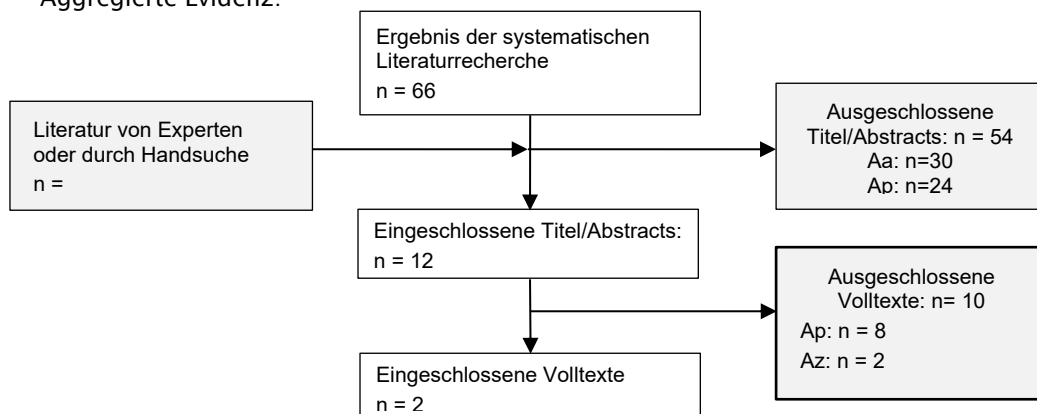
	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten	Summe ohne Doubletten
Aggregierte Evidenz	66	0	66	-	66
RCTs	145	193	338	41	297

1.7.8.2.4. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

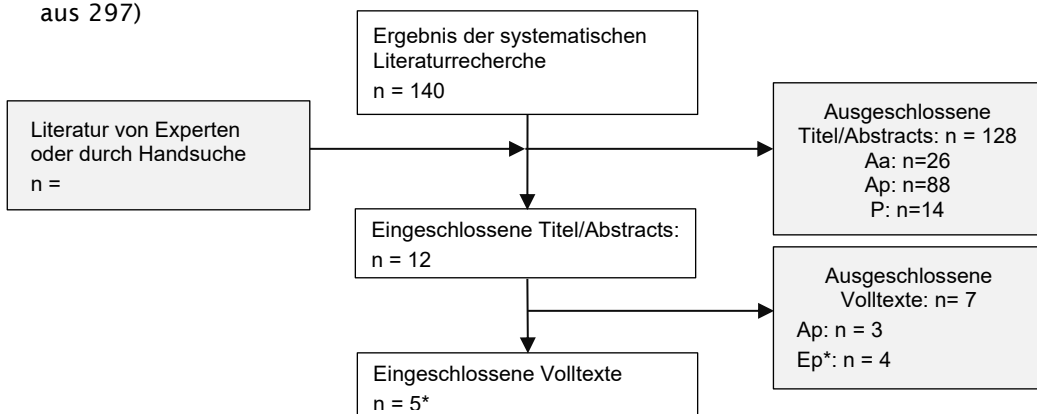
Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract
	P	Protokoll

1.7.8.2.5. Flowchart

Aggregierte Evidenz:



Randomisierte kontrollierte Studien: ab 2016 (nach Ergebnissen der SR-Recherche: 140 aus 297)



*Hinweis: Vier zusätzliche, interessante Arbeiten, die u.a. auf Grund des Studiendesigns nicht eingeschlossen werden konnten, wurden dokumentiert und zur Prüfung der Arbeitsgruppe zur Verfügung gestellt.

Quellen der Studien, die in die zwei systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossen wurden:

Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23

Hoskin, Peter; Sartor, Oliver; O'Sullivan, Joe M.; Johannessen, Dag Clement; Helle, Svein I.; Logue, John et al. (2014): 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. In: *The Lancet. Oncology* 15 (12), S. 1397–1406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.

Sartor, Oliver; Coleman, Robert; Nilsson, Sten; Heinrich, Daniel; Helle, Svein I.; O'Sullivan, Joe M. et al. (2014): 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. In: *The Lancet. Oncology* 15 (7), S. 738–746. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.

Nome, Ragnhild; Hernes, Eivor; Bogsrud, Trond Velde; Bjørø, Trine; Fosså, Sophie D. (2015): Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. In: *Scandinavian journal of urology* 49 (3), S. 211–217. DOI: 10.3109/21681805.2014.982169.

Nilsson S, Cisko P, Sartor O et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016; 27: 868–74

Nilsson S, Franzen L, Parker C et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 587–94

Nilsson S, Franzen L, Parker C et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 20–6

1.7.9. Lokale Therapie bei mPCa

1.7.9.1. PICO-Frage

- P Personen mit metastasiertem Prostatakarzinom
- I Lokale Therapien (Prostatektomie/Strahlentherapie)
- C keine oder [nicht definiert]
- O [nicht definiert]

Zeitraum seit 01.04.2008 (letzte Recherche April 2008)

1.7.9.2. Recherchestrategien

1.7.9.2.1. Medline via Pubmed (18.09.2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	#12 Filters: Publication date from 2008/04/01	1095
#13	#10 Filters: Publication date from 2008/04/01	622
#12	(#8 AND #11) NOT #10	1966
#11	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1218170
#10	#8 AND #9	735
#9	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	473716

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	#3 AND #7	17741
#7	#4 OR #5 OR #6	845013
#6	(MDT[Text Word]) OR (metasta* directed therap*[Text Word])	3917
#5	(Radiotherapy[Mesh]) OR (radiation*[Text Word] OR radiotherap*[Text Word])	809865
#4	Prostatectomy[Mesh] OR prostatectom*[Text Word]	42341
#3	#1 AND #2	65031
#2	advanced[Text Word] OR progress*[Text Word] OR proceed*[Text Word] OR metasta*[Text Word] OR spread*[Text Word] OR T3[Text Word] OR T4[Text Word] OR oligometasta*[Text Word] OR oligo-metasta*[Text Word] OR recurrent*[Text Word]	2609922
#1	(Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR ((prostat*[Text Word]) AND ((cancer*[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR malign*[Text Word] OR tumor*[Text Word] OR tumour*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word] OR adenocarcinom*[Text Word])))	183369

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 622 / 1.095

1.7.9.2.2. Datenbanken der Cochrane Library (18.09.2020) <https://www.cochrane-library.com/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#18	#16 Custom Range: 01.04.2008-	1487
#17	#15 Custom Range: 01.04.2008-	12
#16	#14, in Trials	1892
#15	#14, in Cochrane Reviews (Reviews only)	18
#14	#13 NOT (conference abstract):pt	1911
#13	#5 AND #12	2561
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	49565
#11	(MDT):ti,ab,kw	438
#10	(metasta* directed therap*):ti,ab,kw	422
#9	(radiation* OR radiotherap*):ti,ab,kw	45607
#8	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	6064
#7	(prostatectom*):ti,ab,kw	4218
#6	MeSH descriptor: [Prostatectomy] explode all trees	1728
#5	#3 AND #4	7076
#4	(advanced OR progress* OR proceed* OR metasta* OR spread* OR T3 OR T4 OR oligometasta* OR oligo-metasta* OR recurrent*):ti,ab,kw	191566
#3	#1 OR #2	14548
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw	14548
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5494

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 12 / 1.438

+ 1 Protokoll

1.7.9.2.3. **Übersicht der eingeschlossenen Treffer**

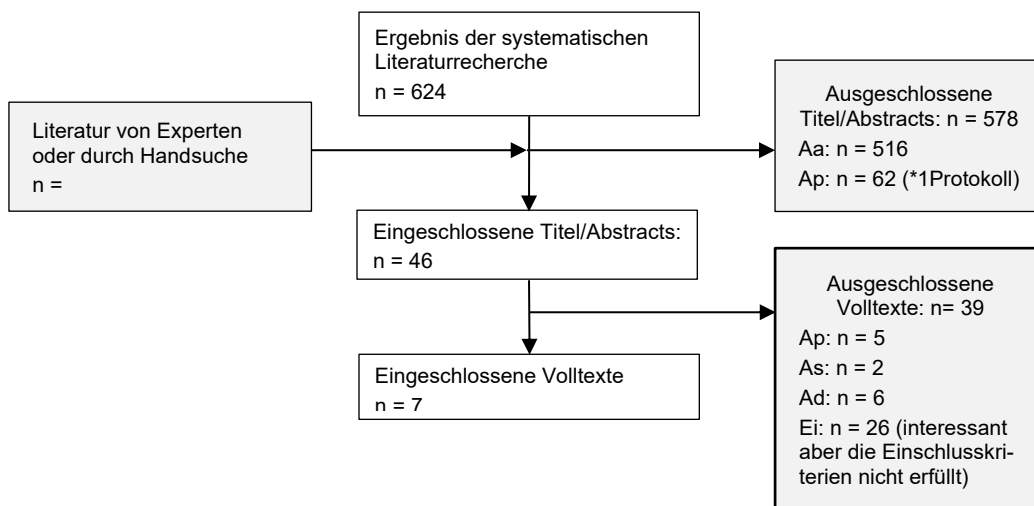
	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten	Summe ohne Doubletten
Aggregierte Evidenz	622	12	634	10	624
RCTs	1.095	1.487	2.582	547	2035

1.7.9.2.4. **Kriterien für den Ein- und Ausschluss**

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

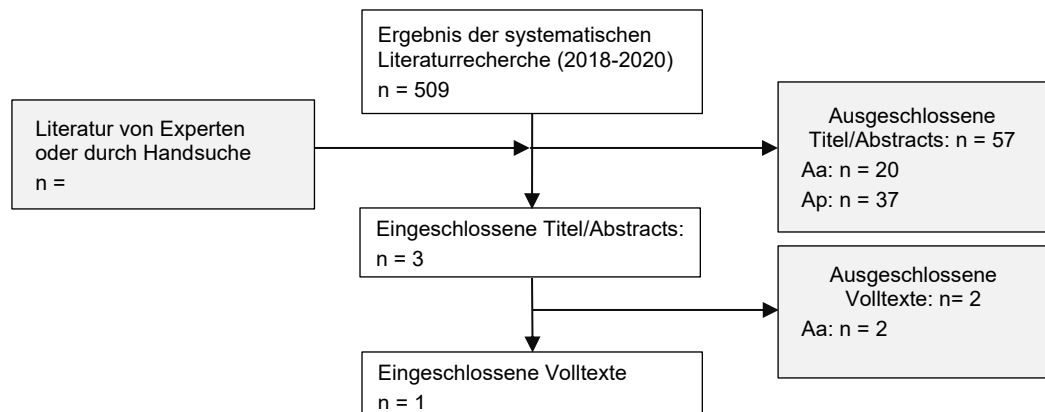
1.7.9.2.5. **Flowchart**

Aggregierte Evidenz:



Hinweis: RCT Recherche zeitlich eingeschränkt nach Suchzeitraum des ältesten eingeschlossenen SR (2018-2020)

Randomisierte kontrollierte Studien:



Hinweis: +1 interessantes Protokoll eines Cochrane Reviews

*Daly T, Hickey BE, See AM et al. Dose-escalated radiotherapy for clinically localised and locally advanced prostate cancer. Protocol. 6 November 2017

1.7.10. Adjuvante vs. Salvage Strahlentherapie

1.7.10.1. PICO-Frage

P	Personen mit Prostatakarzinom
I	adjuvante Radiotherapie
C	Salvage Radiotherapie
O	[nicht definiert]

1.7.10.2. Recherchestrategien

1.7.10.2.1. Medline via Pubmed (09.10.2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	(#4 AND #7) NOT #6	136
#7	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1223254
#6	#4 AND #5	15
#5	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	168345
#4	#1 AND #2 AND #3	577
#3	(Salvage Therapy[MeSH Terms]) OR (salvage[Text Word] AND radiotherap*[Text Word])	19104
#2	(Radiotherapy, Adjuvant[MeSH Terms]) OR (radiotherap*[Text Word] AND adjuvant[Text Word])	44725
#1	(Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR ((prostat*[Text Word] AND ((cancer*[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR malign*[Text Word] OR tumor*[Text Word] OR tumour*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word] OR adenocarcinom*[Text Word])))	184071

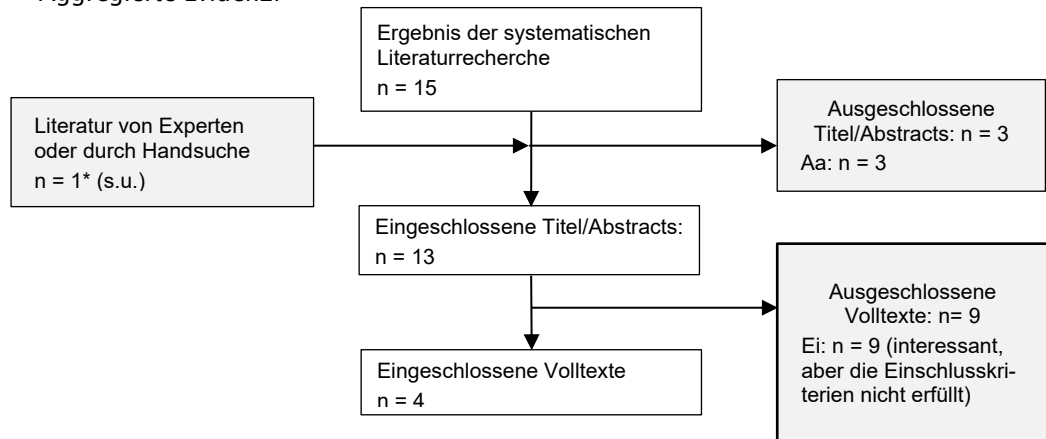
Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 15 / 136

1.7.10.2.2. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

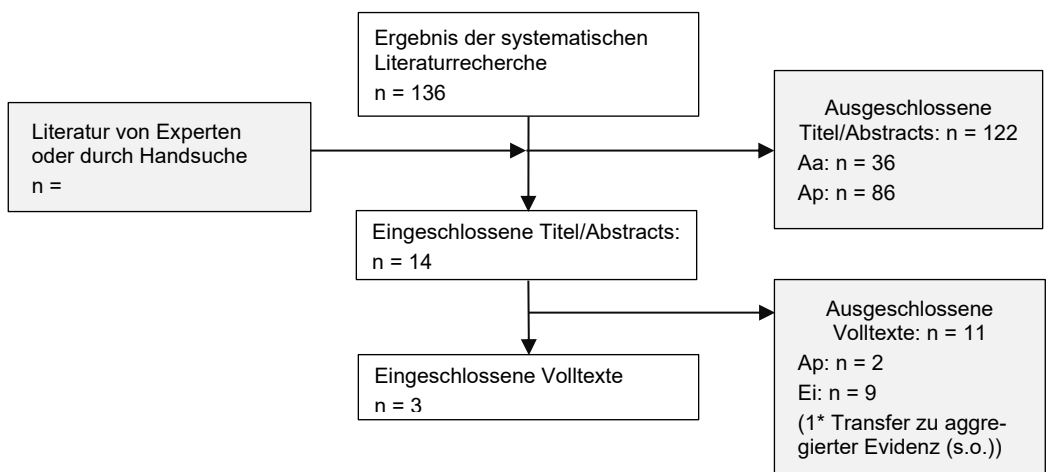
Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

1.7.10.2.3. Flowchart

Aggregierte Evidenz:



Randomisierte kontrollierte Studien:



1.7.11. PSMA-PET (CT)-Diagnostik

1.7.11.1. PICO-Frage

P Personen mit Prostatakarzinom

I PSMA-PET (CT) Diagnostik

C keine oder [nicht definiert]

O [nicht definiert]

Recherche ab 01.05.2016 (letzte Recherche 23.05.2016)

1.7.11.2. Recherchestrategien

1.7.11.2.1. Medline via Pubmed (06.01.2021) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	#7 Filters: Publication date from 2016/05/01	97
#8	#5 Filters: Publication date from 2016/05/01	43
#8	(#4 AND #7) NOT #6	117
#7	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1,241,062
#6	#4 AND #5	50
#5	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	176,209
#4	#1 AND #2 AND #3	2,532
#3	(Positron-Emission Tomography[MeSH Terms]) OR (((Positron[Text Word] OR Positron-[Text Word]) AND Emission[Text Word] AND Tomograph*[Text Word]) OR PET[Text Word])	134,822
#2	(((((Prostate-Specific Antigen[MeSH Terms]) OR (Glutamate Carboxypeptidase II[MeSH Terms])) OR (FOLH1 protein, human [Supplementary Concept])) OR (68Ga-PSMA [Supplementary Concept])) OR ((prostate[Text Word] AND specific[Text Word] AND antigen[Text Word]) OR PSMA[Text Word] OR PSMA-[Text Word] OR (PSM[Text Word] AND antigen[Text Word]) OR (folate[Text Word] AND hydrolase[Text Word]))	42,806
#1	(Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR ((prostat*[Text Word] AND ((cancer*[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR malign*[Text Word] OR tumor*[Text Word] OR tumour*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word] OR adenocarcinom*[Text Word])))	186,583

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 43 / 97

1.7.11.2.2. **Datenbanken der Cochrane Library (06.01.2021) <https://www.cochrane-library.com/>**

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	#7 Custom Range: 01.05.2016-	122
#8	#6 Custom Range: 01.05.2016-	0
#8	#5, in Trials	131
#7	#5, in Cochrane Reviews (Reviews only)	1
#6	#5 NOT (conference abstract):pt	132
#15	#3 AND #10 AND #14	219
#14	#11 OR #12 OR #13	7969
#13	(PET):ti,ab,kw	6821
#12	(Positron AND Emission AND Tomograph*):ti,ab,kw	4315
#11	MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees	1004
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4149
#9	(prostate AND specific AND antigen):ti,ab,kw	4013
#8	(PSM AND antigen):ti,ab,kw	13
#7	(folate AND hydrolase):ti,ab,kw	10
#6	((FOLH1 protein) OR 68Ga-PSMA OR PSMA):ti,ab,kw	260
#5	MeSH descriptor: [Glutamate Carboxypeptidase II] explode all trees	11
#4	MeSH descriptor: [Prostate-Specific Antigen] explode all trees	1294
#3	#1 OR #2	15036
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw	15036
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5564

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 0 / 122

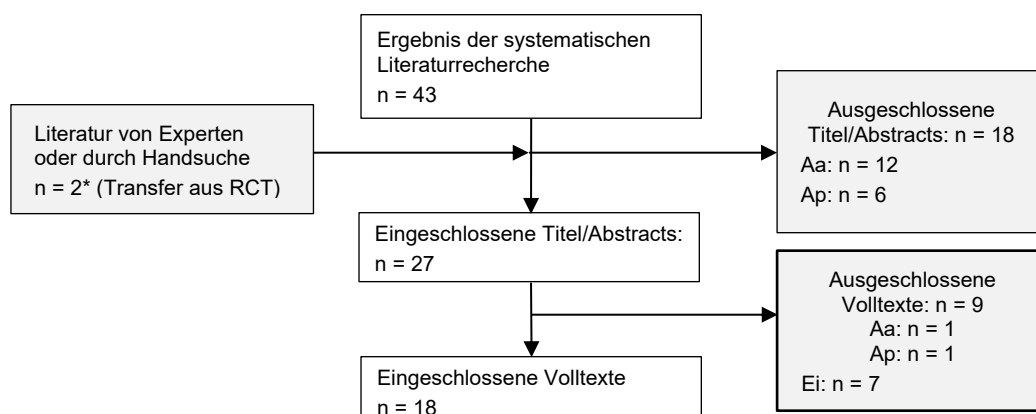
1.7.11.2.3. **Übersicht der eingeschlossenen Treffer**

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten	Summe ohne Doubletten
Aggregierte Evidenz	43	0	43	0	43
RCTs	97	122	219	30	189

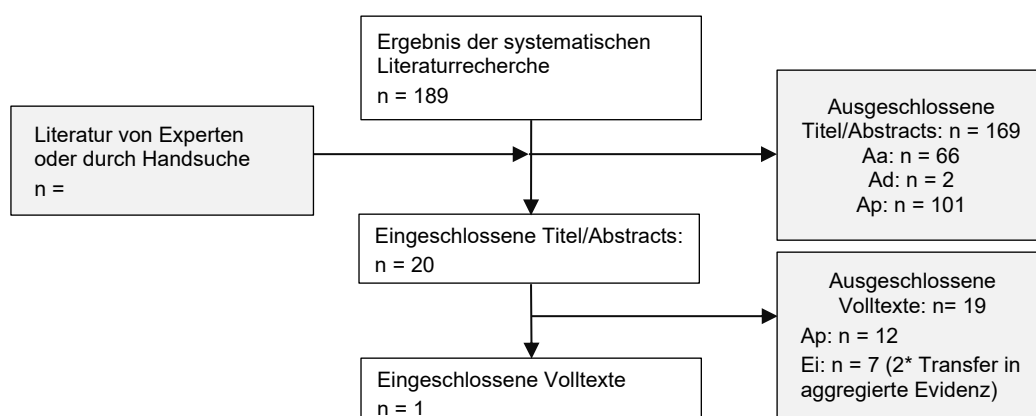
1.7.11.2.4. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

1.7.11.2.5. Flowchart
Aggregierte Evidenz:



Randomisierte kontrollierte Studien:



1.8. Evidenzzusammenfassungen

1.8.1. MRT-gestützte Biopsie

Stand: 08. September 2020, KK

Hinweise:

Vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) liegt ein HTA-Bericht aus dem ThemenCheck Medizin vor, der die Fragestellung bearbeitet, ob bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom die Fusionsbiopsie die transrektale Ultraschall-Biopsie als Erstbiopsie ersetzen kann. Diese Frage wurde von einem Bürger eingebracht. Der Bericht wurde im Auftrag vom Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement in Kooperation mit weiteren Sachverständigen umgesetzt.¹ Dabei werden die nachfolgenden Zielstellungen im Bericht benannt: „(1) die Nutzenbewertung einer Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, (2) die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom entstehen, (3) die Bewertung der Kosteneffektivität der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei biopsienaiven Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom sowie (4) die Betrachtung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind“.¹

Es wird einleitend im Bericht angegeben, dass die konventionelle transrektale Ultraschall (TRUS) Biopsie aktuell den Goldstandard in der Diagnostik darstellt, aber weitere verwandte bildgebende Verfahren existieren.¹ Der Bericht dokumentiert, dass zur Durchführung der Fusionsbiopsie grundsätzlich vier verschiedene Strategien möglich sind: Fusionsbiopsie mit oder ohne Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie sowie mit oder ohne transrektaler Ultraschall-Biopsie bei unauffälligem Befund der multiparametrischen Magnetresonanztomographie.¹ Zur Beurteilung der Ergebnisse wird hier das Prostata Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS) beschrieben, wobei die Läsionen fünf Stadien zugeordnet werden, die die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms angeben (sehr niedrig=1, niedrig=2, unklar=3, hoch=4, sehr hoch=5).¹

Für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollten randomisierte, vergleichende Interventionsstudien, die erwachsene, biopsienaive Männer mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom und der Indikation zur Prostatabiopsie untersuchten.¹ Als Intervention werden die Fusionsbiopsie allein (softwaregestützt oder kognitiv) oder in Kombination mit

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Prostatakrebs: Führt die Anwendung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur Anwendung üblicher diagnostischer Verfahren zu besseren Behandlungsergebnissen? HTA-Nummer: HT18-03. Version 1.1. Stand 08.07.2020. <https://www.themencheck-medizin.iqwig.de/de/hta-berichte/40-ht18-03-prostatakrebs-fuehrt-die-anwendung-der-fusionsbiopsie-im-vergleich-zur-anwendung-ueblicher-diagnostischer-verfahren-zu-besseren-behandlungsergebnissen.158.html>

einer TRUS-Biopsie aufgeführt, als Kontrolle die TRUS-Biopsie.¹ Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse wurden als betrachtete Endpunkte benannt sowie weitere (z.B. Anzahl Biopsien).¹ Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane am 12. Februar 2019 durchgeführt sowie eine Recherche in Studienregistern und Referenzlisten systematischer Übersichtsarbeiten.¹ Es wurden drei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen: zur alleinigen Fusionsbiopsie bei auffälliger multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mMRT) und transrektaler Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger mMRT (Strategie 1), zur alleinigen Fusionsbiopsie bei auffälliger mMRT und keiner transrektalen Ultraschall-Biopsie bei unauffälliger mMRT (Strategie 2) sowie zur Fusionsbiopsie in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie unabhängig vom Ergebnis der vorgelagerten mMRT (entspricht keiner der vier Strategien).^{1,2} Es wird berichtet, dass alle drei RCT die Entdeckung klinisch signifikanter Prostatakarzinome (Gleason-Score ≥ 7 , mit unterschiedlichen ergänzenden Definitionen, wie Tumurlänge und Anzahl positiver Gewebeproben) als primären Endpunkt aufwiesen.¹ Zur Strategie 2 wurden Daten zu den folgenden Endpunkten genutzt: Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, Anzahl der Rebiopsien, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Anzahl der Behandlungen sowie vermiedene Biopsien.¹ Zur Strategie 1 konnten keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet werden.¹ Das Verzerrungspotential der zwei Studien von Kasivisvanathan et al. und Porpiglia et al. wurde insgesamt von den Autoren als niedrig eingestuft, wobei die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einem hohen Risiko für Verzerrungen eingestuft wurden, u.a. auf Grund einer fehlenden Verblindung.¹ Die Studie von Tonttila et al. wurde endpunktübergreifend mit einem hohen Verzerrungspotential bewertet, u.a. da ein selbstentwickeltes Instrument zur Klassifikation genutzt wurde und keine Erfahrungen mit der Fusionsbiopsie durch die Studienärzte beschrieben werden.¹ Für Kasivisvanathan et al. wird eine absolute Risikoreduktion (ARR) im Sinne der Differenz des absoluten Risikos zu versterben zwischen Interventions- und Kontrollgruppe berichtet (ARR 0,4 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,4 % - 1,2 %).¹ Zudem wird aus dieser Studie angegeben, dass bei 71 (28 %) der 252 Männer eine Biopsie vermieden wurde, da die mpMRT-Untersuchung keinen auffälligen Befund ergab (PI-RADS <3).¹ Die Studie von Kasivisvanathan et al. dokumentierte in der Interventionsgruppe nach der Therapieentscheidung bei vier Männern (1,6 %) eine Rebiopsie, in der Kontrollgruppe bei neun Männer (3,6 %).¹ Effektschätzer und Konfidenzintervalle wurden in der Studie für beide Endpunkte nicht berichtet.¹ Aus Kasivisvanathan et al. werden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Sepsis, Hämaturie und Prostatitis berichtet, wobei für die Fusionsbiopsie vier (1,6

² Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1767-1777.

Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu C, Bollito E, Veltri A et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 72(2): 282-288.

Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naïve Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol* 2016; 69(3): 419-425.

%) Fälle und für die TRUS-Biopsie fünf (2,0 %) Fälle angegeben wurden.¹ Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden „Fieber“, „Harnwegsinfektion“, „Harnwegsinkontinenz“, „Harnverhalt“ oder „erektile Dysfunktion“ sowie „Blut im Urin“, „Blut im Sperma“, „Blut im Stuhl/aus Anus“ und „Schmerzen an der Stelle der Intervention“ berichtet, allerdings ohne Häufigkeitsangaben, zudem ein Fall eines kollabierten Mannes nach der Biopsie sowie einen Fall eines Harnwegsinfektes.¹ Zu Kasivisvanathan et al. werden zudem detektierte, klinisch signifikante Tumore berichtet (Interventionsgruppe: 95 (38 %) vs. Kontrollgruppe: 64 (26 %), $p=0,005$ (95 % KI 4 % - 20 %) sowie klinisch nicht signifikante Tumore (Gleason-Score 3+3) (IG: 23 (9 % vs. KG: 55 (22 %), $p < 0,001$ (95 %-KI -19 % bis -7 %)).¹ Aus Porpiglia et al. werden Detektionsraten insgesamt wie folgt angegeben (klinisch (nicht) signifikant), IG: 54 (50,5 %) vs. KG: 31 (29,5 %), $p = 0,002$ (95 % KI (8,1 % - 33,8 %); für detektierte klinisch signifikante Tumore zudem: IG: 47 (43,9 %) vs. KG: 19 (18,1 %), $p < 0,001$ (95 % KI: 13,9 % - 37,8 %)).¹ Kurze Nachbeobachtungszeiten, kleine Studiengrößen, Heterogenität sowie eingeschränkte Verfügbarkeit von Daten zu den beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden als Limitationen angegeben.¹

Für die im Bericht ermittelten Ergebnisse zur gesundheitsökonomischen Modellierung der Fragestellung wurde angegeben, dass eine Übertragbarkeit nicht möglich sei und somit eine abschließende Bewertung der Kosteneffektivität nicht erfolgen konnte.¹ Es werden ergänzend ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte angeführt, die bei der Bewertung der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie beachtet werden sollten.¹ Dabei werden u.a. die diagnostische Genauigkeit, der Schutz der Gesundheit und das Prinzip des Nicht-Schadens, psychische und physische Belastungen durch den Eingriff, Kosten, der sozioökonomischen Status eines Patienten und die regionale Verfügbarkeit (u.a. begründet damit, dass die Kosten der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen werden und die transrektale Ultraschall-Biopsie in jeder ambulanten urologischen Praxis mit Ultraschallgerät angeboten werden kann), Information und Aufklärung, eine neutrale und sachgerechte Kommunikation sowie die Selbstbestimmung und Wahlfreiheit der Patienten benannt.¹

Insgesamt wird die Evidenzlage zur Effektivität und zur Kosteneffektivität im Kontext des deutschen Gesundheitswesens als nicht ausreichend für eine abschließende Bewertung des Vergleichs der Fusionsbiopsie allein oder in Kombination mit einer transrektalen Ultraschall-Biopsie im Rahmen der Diagnostik im Vergleich zur transrektalen Ultraschall-Biopsie bei Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom bewertet und ein Forschungsbedarf hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und gesundheitsökonomischer Ergebnisse adressiert.¹

Systematischen Literaturrecherche zur MRT-gestützten Biopsie:

Für die fünfte Aktualisierung der Leitlinie wurde die Fragestellung des Vergleichs der MRT-gestützten Biopsie und der systematischen Biopsie adressiert. Aus der systematischen Recherche, die am 03. August 2020 umgesetzt wurde, konnten aus insgesamt 143 systematischen Übersichtsarbeiten acht Publikationen eingeschlossen werden [1–8], wobei es sich bei zwei Arbeiten um eine Doppelpublikation handelt [2, 3] und ein weiterer Artikel eine zeitlich eingeschränkte Suche aufweist (Jan 2000 bis Okt 2018) [6]. Bei einer Arbeit muss im Rahmen der Arbeitsgruppe inhaltlich geprüft werden, ob die Interventions-/Kontroll-Arme wirklich der betrachteten Fragestellung entsprechen [5]. Die Darstellung der eingeschlossenen Studien erfolgte in Form von begleitenden, separaten Evidenztabelle sowie nachfolgend in einer Zusammenfassung.

Die Recherchezeiträume der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten deckten die Zeit bis Dezember 2019 ab, weshalb ergänzend zu den Übersichtsarbeiten die Einzelstudien aus der Recherche nur im Updatezeitraum für das Jahr 2020 betrachtet wurden. Aus insgesamt 171 Einzelstudien konnte dabei keine weitere relevante Studie eingeschlossen werden, welche die Einschlusskriterien erfüllte.

Ergänzend wurden im Rahmen der Recherche zur MRT-gestützten Biopsie systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen identifiziert, welche potentiell relevant für die Diskussion der MRT in Bezug auf die Active Surveillance sein könnten [9–15]. Die Publikationen finden sich im internen Bereich der Homepage und wurden hier nicht separat aufbereitet und nicht methodisch bewertet. Ergänzend fand sich in diesem Themenkomplex im oben beschriebenen Update-Zeitraum der Recherche eine Einzelstudie, die ebenfalls für die Diskussion zur Active Surveillance interessant sein könnten, hier nicht separat aufbereitet, aber zur Verfügung gestellt wurde [16].

Zudem konnten im Rahmen der Recherche die folgenden, möglicherweise interessanten Artikel identifiziert werden, die aber nicht die Einschlusskriterien erfüllten und daher ausgeschlossen wurden. Einige Texte sind nur über den Verlag kostenpflichtig verfügbar und wurden daher zunächst nicht bereitgestellt, alle anderen Texte finden sich im internen Bereich der Homepage. – Systematische Übersichtsarbeiten mit/ohne Metaanalyse: Bergero et al. 2017 (transrektale ultraschall-gestützte Biopsie vs. MRT-gestützte Biopsie, keine Metaanalyse, n=38) [17], Cuocolo et al. 2020 (maschinelles Lernen im Rahmen der MRT, n=10) [18], Goldberg et al. 2020 (MRT vs. transrektale ultraschall-gestützte Biopsie, n=29) [19], Hu et al. 2020 (MRT-gestützte Biopsie vs. transrektale ultraschall-gestützte Biopsie, n=8) [20], Kang et al. 2019 (biparametrische vs. multiparametrische MRT) [21], Liang et al. 2020 (Verbesserung des dynamischen Kontrastes in der multiparametrischen MRT, n=46 Studien) [22], Liao et al. 2018 (funktionale MRT bei der Diagnose des lokal rezidivierendem Prostatakarzinoms) [23], Litwin et al. 2017 (Diagnostik und Behandlung des Prostatakarzinoms, Überblicksartikel) [24], Loy et al. 2020 (MRT und ultraschall-gestützte Fusionsbiopsie, Vergleich transrektaler und transperinealer Ansätze, Volltext nicht verfügbar) [25], Merriel et al. 2020 (patientenbezogene Endpunkte, MRT und MRT-gestützte Biopsie, n=10 Studien) [26], Moldovan et al. 2017 (negativer prädiktiver Wert der mMRT, Suchzeitraum bis Feb 2016) [27], Olleik et al. 2018 (Diagnostik und Interventionen, Prostatakarzinom, Überblicksartikel) [28], Ploussard et al. 2019 (systematische Biopsie bei MRT-positiven Patienten) [29], Sathianathan et al. 2020 (optimale Techniken der multiparametrischen MRT sowie Scoring Systeme um den negativen prädiktiven Wert zu bestimmen, n=42, Volltext nicht verfügbar) [30], Stabile et al. 2020 (Einflussfaktoren auf die Genauigkeit der multiparametrischen MRT, n=77) [31], Tang et al. 2018 (MRT/transrektale Ultraschallfusionsbiopsie, n=12) [32], Wang et al. 2018 (Netzwerkmetaanalyse, optimale Strategien für die Biopsie, RCTs, n=20) [33], Watts et al. 2020 (kognitive vs. bildgestützte Fusionsbiopsie, n=9, Volltext nicht verfügbar) [34], Wegelin et al. 2017 (Techniken MRT, n=43) [35], Woo et al. 2018 (Vergleich von zwei- und multiparametrische MRT, n=20) [36], Woo et al. 2019 (MRT-gestützte vs. transrektale ultraschall-gestützte Biopsie, RCT, n=9) [37], Zhu et al. 2019 (Vergleich der Detektionsraten zwischen MRT-gestützter Biopsie und transrektaler ultraschall-gestützten Biopsie (Patienten mit PSA \geq 4 ng/mL), n=10) [38]. – Weitere möglicherweise interessante Einzelstudien aus dem Update-Zeitraum, die ausgeschlossen wurden: Bosaily et al. 2020 (gesteigerte Kontraste zur Steigerung der Genauigkeit, PROMIS Trial³, Volltext nicht verfügbar) [39], Brown et al. 2018 (HTA, mMRT vs. ultraschallgestützte Biopsie, PROMIS Trial³) [40], Labra et al. 2020 (intra-Patienten Vergleich zwischen Fusions- und systematischer Biopsie) [41], Lovegrove et al. 2020

(Vergleich der transrektalen ultraschallgestützten Biopsie mit der transperinealen MRT-gestützten Biopsie, stratifiziert, PROMIS Trial³) [43].

Zusammenfassung der eingeschlossenen Volltexte aus der systematischen Recherche:

Im Rahmen der AMSTAR II Bewertung erhielten eine Studie eine Bewertung mit „moderate“ [2, 3], vier Studien die Bewertung „low“ [4, 6–8], wobei bei Kasivisvanathan et al. 2019 und Zhen et al. 2019 insgesamt die Methodik sehr ausführlich berichtet wurde, aber eine der sieben kritischen Domänen nicht erfüllt wurde (eine Liste der eingeschlossenen Volltexte wurde nicht berichtet), diese Domäne wurde auch nicht in Sathianathan et al. 2019 und Tu et al. 2020 erfüllt; sowie zwei Studien, die die Bewertung „critically low“ erhielten [1, 5], wobei anzumerken ist, dass bei Baccaglioni et al. 2020 vier der sieben kritischen Domänen nicht erfüllt werden konnten (eine Liste der eingeschlossenen Volltexte wurden nicht berichtet; es gab keine standardisierte Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien, bei der auf u.a. Confounding geachtet wurde, so dass Studien mit schlechter Qualität aus der Metaanalyse ausgeschlossen werden konnten; eine Testung auf den Publikations-Bias wurde nicht vorgenommen) [1] sowie bei Elwenspoek zwei der sieben kritischen Domänen nicht erfüllt wurden (Liste der ausgeschlossenen Volltexte sowie eine Testung auf den Publikations-Bias wurden nicht berichtet) [5].

Baccaglioni et al. 2020 durchsuchten MEDLINE, CENTRAL, Embase sowie weitere drei Datenbanken bis zum 1. Dezember 2019 und schlossen Studien ein, die Männer mit Verdacht auf ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom untersuchten und dabei eine randomisierte Zuteilung zu einer Biopsie, gestützt durch eine Magnetresonanztomographie (MRT bzw. MRI= magnetic resonance imaging, „fusion, cognitive, or in-bore bone“) oder eine systematische Biopsie (naiv oder wiederholt) erhielten [1]. Ausgeschlossen wurden u.a. Fall-Kontroll-Studien und Studien mit Männer, die bereits eine vorherige Diagnose eines Prostatakarzinoms aufwiesen (z.B. im Rahmen der Active Surveillance) sowie Studien mit unzureichenden Daten für die Auswertung [1]. Ermittelt wurden u.a. die Genauigkeit (Sensitivität und Spezifität) sowie der positive prädiktive Wert (PPV) [1]. Eine systematische Qualitätsbewertung der Studien erfolgte, wie oben beschrieben, nicht. Insgesamt wurden 45 Studien (n=8.569) eingeschlossen (prospektive sowie retrospektive), wobei die Autoren selbst die Limitation angeben, dass viele der Studien gepaarte/zusammengeführte Kohorten waren, bei denen u.a. der Selektionsbias zu beachten ist [1]. Von diesen Studien untersuchten 28 Studien 5.126 biopsienaive Männer und 21 Studien 3.434 Männer, die bereits eine Biopsie in der Vergangenheit aufwiesen [1]. Für die biopsienaive Gruppe werden Werte für die gepoolte Sensitivität berichtet (MRT-gestützte Biopsie 0,88 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,86-0,89), I²=88,9 %; P<0,001 vs. systematische Biopsie 0,76 (95 % KI 0,74-0,78), I²=80,5 %; P<0,001) sowie eine Fläche unter der Kurve (AUC) von entsprechend 0,998 vs. 0,987 (P<0,001) und ein positiver prädiktiver Wert (PPV) von entsprechend 98,4 % vs. 98,9 % [1]. Dabei wird für eine Untergruppe, die eine transrektale systematische Biopsie (TRUS-SB) erhielten, eine gepoolte Sensitivität berichtet (MRT-gestützt vs. TRUS-SB 0,87 (95 % KI 0,85-0,89), I²=70,6 %; P<0,001 vs. 0,75 (95 % KI 0,73-0,78), I²=72,1%; P<0,001), eine AUC (0.996 vs. 0.989; P=0.02) sowie ein PPV (98,4 % vs. 98,9 %) [1]. Für

³ Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet. 2017 Feb 25;389(10071):815-822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110982/> [42] (eingeschlossen in Drost et al. 2019)

die Untergruppe, die eine transperineale systematische Biopsie (TP-SB) erhielten, wird eine gepoolte Sensitivität berichtet (MRT-gestützt vs. TP-SB 0,72 (95 % KI 0,66-0,78), $I^2=91,2$ %; $P<0,001$ vs. 0,74 (95 % KI 0,68-0,80), $I^2=94,4$ %; $P<0,001$), eine AUC (0,989 vs. 0,995; $P=0,43$) sowie ein PPV (97,0 % vs. 91,1 %) [1]. Für die Gruppe, die sich einer wiederholten Biopsie unterzogen werden Werte für die gepoolte Sensitivität berichtet (MRT-gestützt vs. systematische Biopsie 0,84 (95 % KI 0,81-0,86), $I^2=77$ %; $P<0,001$ vs. 0,67 (0,65-0,70), $I^2=80,1$ %; $P<0,001$), eine AUC (0,991 vs. 0,972 $P<0,001$) sowie ein PPV (97,8 % vs. 98,5 %) [1]. Für die Untergruppen werden entsprechend die folgenden Werte für die Sensitivität, AUC und PPV berichtet (TRUS-SB 0,82 (95 % KI 0,79-0,84), $I^2=79,5$ %; $P<0,001$ vs. 0,70 (95 % KI 0,67-0,73), $I^2=83,9$ %; $P<0,001$; 0,988 vs. 0,975 $P=0,02$; 97,4 % vs. 98,4 %) sowie (TP-SB 0,93 (95 % KI 0,89-0,96), $I^2=0$ %; $P=0,612$ vs. 0,60 (95 % KI 0,55-0,66), $I^2=0$ %; $P=0,587$; 0,991 vs. 0,673 $P<0,001$; 97,7% vs. 98,8 %) [1].

Die systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse aus der **Cochrane-Gruppe aus 2019/20** zur Magnetresonanztomographie (MRT bzw. MRI= magnetic resonance imaging) mit oder ohne MRT-gestützte Biopsie und systematischen Biopsie durchsuchte die CENTRAL-Datenbank, MEDLINE, Embase sowie weitere acht Datenbanken und ein Studienregister bis zum 31. Juli 2018 [2, 3]. Eingeschlossen wurden Querschnittsstudien mit Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom (basierend auf auffälligen Werten des prostataspezifischen Antigens (PSA) oder einer rektalen Untersuchung), die die diagnostische Genauigkeit (Sensitivität und Spezifität) von einem oder mehreren Intextests untersuchten (MRT, MRT-Pfade (inklusive MRT-gestützte Biopsie) oder systematische Biopsie) mit einem Referenzstandard (Muster/Schablonen-geleitete Biopsie), die in der gleichen Person durchgeführt oder in einer randomisierten Studie getestet wurden oder die Übereinstimmung (Detektionsraten) zwischen dem MRT-Pfad sowie der systematischen Biopsie in der gleichen Person untersuchten, wobei MRT-positive und MRT-negative Personen dokumentiert werden mussten [3]. Eingeschlossen wurden 43 Studien, die hauptsächlich aus Ländern der westlichen Industrienationen stammten und Männer in einem Alter zwischen 61 und 73 Jahren einschlossen [3]. Darunter fanden sich 18 Studien zur diagnostischen Genauigkeit, 13 mit prospektivem und 5 mit retrospektivem Design ($n=15$ MRT, $n=8$ MRT, MRT-gestützte Biopsie und MRT-Pfad bei der gleichen Person mit insgesamt 6.871 Männern (5.075 biopsienativ/ 1.796 mit mindestens einer Biopsie mit negativem Ergebnis in der Vergangenheit) [3]. Zudem wurden 25 Studien ermittelt, die Detektionsraten untersuchten, 18 mit prospektivem und 7 mit retrospektivem Design (6.944 Männer - 5.353 biopsienativ/ 1.591 mit mindestens einer Biopsie mit negativem Ergebnis in der Vergangenheit) [3]. Berichtet wurden u.a. gepoolte Werte zur Sensitivität und Spezifität, richtig und falsch positiv sowie richtig und falsch negativ identifizierte Anteile, gepoolte Detektionsraten (-Ratio) sowie die Anzahl an Personen, die eine Biopsie durchlaufen müssen, um ein weiteres richtig positives Prostatakarzinom im Vergleich zum Standard zu identifizieren (NNB) [3]. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mit dem „Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies“ (QUADAS-2) Tool bewertet und im Rahmen der „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“ (GRADE) Empfehlungen beurteilt, wobei die Qualität der Evidenz insgesamt in den Hauptergebnissen als gering bewertet wurde, u.a. auf Grund starker Heterogenität [3]. Die Hauptergebnisse aus der Metaanalyse finden sich in **Tabelle 1** und **Tabelle 2** sowie in den begleitenden Evidenztabellen.

Tabelle 1 Detektion eines Prostatakarzinoms ISUP Grad ≥ 2 (MRT, MRT-gestützte Biopsie, MRT-Pfad, systematische Biopsie, n = 13.770)

	Sensitivität (ge-poolt) (95 % KI)	Spezifität (ge-poolt) (95 % KI)	richtig / falsch positive pro 1.000 Männer (95 % KI)	richtig / falsch negative pro 1.000 Männer (95 % KI)
Genauigkeit				
MRT im Vergleich zum Referenzstandard	0,91 (0,83-0,95) 12 Studien, 3.091 Personen (low certainty of evidence)	0,37 (0,29-0,46) 12 Studien (low certainty of evidence)	273 (249-285) / 441 (378-497)*#	259 (203-322) / 27 (15-51)*#
MRT-gestützte Biopsie im Vergleich zum Referenzstandard	0,80 (0,69-0,87) 8 Studien, 1.553 Personen (low certainty of evidence)	0,94 (0,90-0,97) 8 Studien (low certainty of evidence)	240 (207-261) / 42 (21-70)*	658 (630-679) / 60 (39-93)*
MRT-Pfad im Vergleich zum Referenzstandard	0,72 (0,60-0,82) 8 Studien, 2.257 Personen (low certainty of evidence)	0,96 (0,94-0,98) 8 Studien (low certainty of evidence)	216 (180-246) / 28 (14-42)*	672 (658-686) / 84 (54-120)*
Systematische Biopsie im Vergleich zum Referenzstandard	0,63 (0,19-0,93) 4 Studien, 3.421 Personen (low certainty of evidence)	1,00 (0,91-1,00) 4 Studien (low certainty of evidence)	189 (57-279) / 0 (0-63)*	700 (637-700) / 111 (21-243)*
	Detektionsraten-Ratio (ge-poolt) (95 % KI) (mixed Population)	Detektionsraten-Ratio (ge-poolt) (95 % KI) (Männer mit zuvor negative Biopsie)	Detektionsraten-Ratio (ge-poolt) (95 % KI) (biopsie-naïve Männer)	
Übereinstimmung				
MRT-Pfad vs. Systematische Biopsie	1,12 (1,02-1,23) 25 Studien, 6.944 Personen	1,44 (1,19-1,75) 10 Studien, 1.564 Personen	1,05 (0,95-1,16) 20 Studien, 5.219 Personen	
MRT-Pfad / Systematische Biopsie: nicht detektiert	12 % (95 % KI 2-23)	44 % (95 % KI 19-75)	5 % (95 % KI -5-16)	

Referenzstandard (Muster/Schablonen-geleitete Biopsie), KI=Konfidenzintervall, MRT=Magnetresonanztomographie
*unter der Annahme einer Baseline-Prävalenz von 30 %

#z.B.: In einer Gruppe von 1.000 Männern unter Risiko für Prostatakarzinom (PCa), von denen 300 Männer ein klinisch signifikantes PCa aufweisen, würde die MRT 273 Männer korrekt identifizieren, aber 27 nicht; für die 700 Männer, die kein klinisch signifikantes PCa aufweisen, würden 259 korrekt identifiziert (kein PCa), aber 441 würden missklassifiziert (PCa).

Tabelle 2 Übereinstimmungsanalyse: Anzahl an benötigten Biopsien zur Erreichung eines weiteren richtig positiven Falles eines Prostatakarzinoms über den MRT-Pfad (NNB)

Biopsie-Status	MRT	Status (ISUP)	NNB (95 % KI)
biopsie-naiv	positiv	G = 1	24 (15-40)
		G ≥ 2	20 (12-36)
		G ≥ 3	27 (16-45)
biopsie-naiv	negativ	G = 1	5 (4-7)
		G ≥ 2	13 (9-18)
		G ≥ 3	33 (18-63)
zuvor negative Biopsie	positiv	G = 1	33 (13-100)
		G ≥ 2	37 (18-83)
		G ≥ 3	83 (31-250)
zuvor negative Biopsie	negativ	G = 1	7 (3-17)
		G ≥ 2	19 (11-32)
		G ≥ 3	31 (16-63)

KI=Konfidenzintervall, ISUP=International Society of Urological Pathology grade, MRT=Magnetresonanztomographie, NNB=number needed to biopsy

Elwenspoek et al. 2019 recherchierten in MEDLINE, Embase, den Cochrane Datenbanken, dem Web of Science, Studienregistern sowie in den Referenzlisten von neuesten Übersichtsarbeiten bis Dezember 2018 und schlossen randomisierte, kontrollierte Studien ein, die diagnostische Wege miteinander verglichen, darunter die MRT vor der Biopsie gegenüber einer systematischen Biopsie allein, wobei diese als transrektale ultraschallgestützte systematische Biopsie beschrieben wird und die eingeschlossenen Männer biopsienaiv sein mussten sowie einen klinisch signifikanten Verdacht auf ein Prostatakarzinom aufwiesen [5]. Eine inhaltliche Prüfung der Fragestellung, wie oben beschrieben, ist noch vorzunehmen. Untersucht wurden Detektionsraten, die Anzahl an Biopsien, die Anzahl an Entnahmen sowie Komplikationen [5]. Die eingeschlossenen Studien wurden einer Risk of Bias Bewertung unterzogen, wobei in insgesamt sieben Fällen „some concerns“ (am häufigsten in der Domäne Randomisierung-Prozess) und in allen anderen Domänen ein geringes Risiko berichtet werden [5]. Es wurden sieben Studien eingeschlossen (sechs Originalarbeiten sowie Daten aus einem Konferenzabstract), mit insgesamt 2.582 Männern, wobei jeweils fünf Studien zur Analyse der beiden Diagnostikpfade beitrugen („analysis of MRI plus targeted and systematic biopsy pathway“ und „analyze the MRI plus targeted biopsy pathway“) [5]. Es wird beschrieben, dass in den meisten Studien die Komplikationen nicht eingeschätzt werden konnten [5]. Aus einer Studie werden im Vergleich zwischen Intervention und Kontrolle die Häufigkeiten von Hämaturie (30 % vs. 63 %), Hämoejakulat (32 % vs. 60 %), Rektalblutungen (14 % vs. 22 %), erektile Dysfunktion (11 % vs. 16 %) sowie Schmerzen auf Grund der In-

tervention (13 % vs. 23 %) beschrieben [5]. Dabei ist anzumerken, dass eine übergeordnete Aussagekraft hier nicht getroffen werden kann. Als mediane Anzahl an Entnahmen werden ein bis sechs für die gestützte Biopsie im Vergleich zu im Mittel 11 bis 12 für die systematische Biopsie allein angegeben [5]. Zudem werden Detektionsraten, ausgedrückt als relatives Risiko (RR), angegeben (MRT gefolgt von einer gestützten und systematischen Biopsie – biparametrisch (Studien n=1) RR 0,78 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,55-1,09), multiparametrisch (Studien n=4) RR 1,36 (95 % KI 0,79-2,34) / MRT gefolgt von einer gestützten Biopsie – biparametrisch (Studien n=1) RR 0,78 (95 % KI 0,55-1,09) multiparametrisch (Studien n=4) RR 1,57 (95 % KI 1,02-2,41)) [5]. Für Männer mit einem negativen MRT-Resultat werden bei der biparametrischen MRT (Studien n=1) 26,74 % (95 % KI 17,77-37,38) sowie bei der multiparametrischen MRT (Studien n=4) 33,49 % (22,55-45,39 %) angegeben [5]. Für ein nicht ermitteltes Prostatakarzinom über den MRT-Pfad werden bei der biparametrischen MRT (n=1) 30,43 % (95 % KI 13,21-52,92) sowie für die multiparametrische MRT (n=4) 30,80 % (95 % KI 15,19-48,87) berichtet [5].

Kasivisvanathan et al. 2019 führten eine systematische Recherche in MEDLINE, Embase, Web of Science, den Cochrane-Datenbanken sowie ClinicalTrials.gov bis zum 28 Juli 2017 und eine Metaanalyse durch, um die MRT-gestützte Biopsie mit der systematischen Biopsie primär im Hinblick auf die Detektionsraten zu vergleichen [4]. Dabei schlossen sie prospektive und retrospektive, vergleichende Studien (n=68) sowie randomisierte kontrollierte Studien (RCT, n=8) mit insgesamt 14.709 Teilnehmern ein [4]. Die Studienqualität wurde mit dem Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2) Tool beziehungsweise dem Cochrane risk of bias Tool bewertet, wobei eine gesamte methodische Qualität der eingeschlossenen Studien mit „moderate“ angegeben wird, die der RCT wurde mit „good“ bewertet [4]. Es werden für die RCT sowie eingeschlossenen Studienkohorten Detektionsraten beziehungsweise eine Ratio der Detektionsraten (DR) berichtet (**Tabelle 3**) [4]. Zudem werden die folgenden sekundären Endpunkte berichtet: Proportion an positiven Proben (n=18 Studien, n=2.045 Patienten, MRT-gestützte Biopsie 2.464 von 7.866 (31 %) vs. systematische Biopsie 3.943 aus 35.873 (11 %), Relatives Risiko (RR) 3,17 (95 % KI 2,82-3,56), $P < 0,0001$); Proportion an Männern mit herunter oder herauf klassifiziertem Prostatakarzinom zur radikalen Prostatektomie (n=1 Studie, vier von 27 (15 %) Männern, die eine ultraschall-gestützte (TRUS) Biopsie erhielten wurden hochklassifiziert vs. fünf von 30 (17 %) Männern, die eine MRT-gestützte Biopsie erhielten sowie vier von 27 (15 %) Männern, die eine TRUS Biopsie erhielten wurden herunterklassifiziert zur Prostatektomie vs. sechs von 30 (20 %) Männern, die eine MRT-gestützte Biopsie zur Prostatektomie erhielten; Proportion an Männern mit klinisch signifikantem Prostatakarzinom, welches mit der MRT-gestützten Biopsie missklassifiziert, aber bei der zusätzlichen systematischen Biopsie detektiert wurde (n=56 Studienkohorten, n=4.652 Patienten, 13 % (95 % KI 10-16 %), $p < 0,0001$) [4].

Tabelle 3 Detektionsraten-Ratio Übersicht

Detektionsraten-Ratio (DR (95% KI))	Klinisch signifikantes PCa	Klinisch nicht-signifikantes PCa	Kommentar
Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)			
MRT-gestützte Biopsie vs. TRUS Biopsie	n=2 Studien 1,46 (1,12-1,90) und 2,43 (1,53-3,84)	n=2 Studien 0,41 (0,26-0,65) und 0,57 (0,23-1,40)	es wurde keine Metaanalyse durchgeführt (Heterogenität)

Detektionsraten-Ratio (DR (95% KI))	Klinisch signifikantes PCa	Klinisch nicht-signifikantes PCa	Kommentar
MRT-gestützte + TRUS Biopsie vs. TRUS Biopsie	n=5 Studien 1,21 (0,94-1,57), p=0,14, I2=52 %	n=5 Studien 1,11 (0,49-2,51), p=0,80, I2=52 %	Metaanalyse
Kohorten			
MRT-gestützte Biopsie vs. systematische Biopsie	n=56 1,16 (1,09-1,24), p<0.0001, I2=87 %	n=46 Studien 0,66 (0,57-0,76), p<0.0001, I2=88 %	Metaanalyse
für die Definition: Gleason Grad 3 +3	-	0,74 (0,65-0,84), p<0,0001	Metaanalyse
MRT-gestützte Biopsie vs. TRUS Biopsie	1,22 (1,13-1,32), I2=87 %	0,64 (0,54-0,76), I2=90 %	Metaanalyse
MRT-gestützte Biopsie vs. transperineale Muster-gestützte Biopsie	0,99 (0,91-1,07), I2=77 % Unterschied zwischen den Subgruppen: p=0,083	0,74 (0,60-0,91), I2=58 % Unterschied zwischen den Subgruppen: p=0,61	Metaanalyse
	n=61 1,02 (0,96-1,08), p=0,49		Detektionsraten (klinisch signifikant + nicht-signifikant)

I2=Heterogenitätsmaß, KI=Konfidenzintervall, MRT=Magnetresonanztomographie, TRUS=Ultraschallgestützt

Sathianathen et al. 2019 recherchierten systematisch in MEDLINE, Embase, den Cochrane Datenbanken, Science Direct, HTA Datenbanken, Google Scholar und Web of Science bis zum Mai 2017 und unterzogen 15 eingeschlossene Studien (n=2.829 Teilnehmer) einer Metaanalyse im Hinblick auf die Sensitivität der verwendeten Testverfahren, wobei die MRT-gestützte Biopsie gegenüber einem geeigneten Referenzstandard (Muster-gestützte oder Stanzbiopsie) betrachtet wurde [8]. Eingeschlossen wurden retrospektive und prospektive Studien, bei denen mindestens 20 Proben entnommen wurden (hohe diagnostische Genauigkeit) und bei denen adäquate Informationen zur Bestimmung der Anzahl an fehlenden, detektierten Prostatakarzinomen durch die MRT-gestützte Biopsie vorlagen [8]. Eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte mit dem „Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2“ (QUADAS-2) Tool, wobei die Gesamtqualität der eingeschlossenen Studien mit einem „low“ bewertet wurde – zumeist begründet mit fehlenden Informationen oder der nicht angemessenen Verblindung der Studien [8]. Als Gesamtergebnis für die Sensitivität werden in der Studie 78,3 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 75,0-81,4 %, I2=36 % angegeben [8]. Für die acht Studien, die mit geringen anwendbaren Bedenken hinsichtlich der Qualität bewertet wurden, wird eine Sensitivität von 79,7 % (95 % KI 74,6-84,4 %) angegeben, wobei eine signifikante Heterogenität beschrieben wird [8]. In der Publikation werden Details zu den Ergebnissen der Einzelstudien beschrieben (Tabelle 2 in der Publikation) [8].

Tu et al. 2020 schlossen in ihre systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse, deren systematische Suche sie in MEDLINE, Embase sowie den Cochranedatenbanken bis zum Dezember 2018 durchführten, insgesamt 31 Studien ein – 25 Studien, die die systematische Biopsie sowie die MRT-gestützte Biopsie innerhalb der gleichen Teilnehmer untersuchten (own control studies) sowie sechs randomisierte kontrollierte Studien (RCT) [7]. Sie bewerteten die Qualität der eingeschlossenen Studien mit dem Quality

Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2) Tool beziehungsweise mit dem Cochrane Risk of Bias Tool, wobei sie für die selbst-kontrollierenden Studien ein hohes Risiko für Fehler beziehungsweise anwendbare Bedenken in der Domäne des Referenzstandards angeben sowie unklare Risiken in den anderen Domänen sowie für die RCT, dass diese in der Gesamtbewertung mit einem geringen bis moderaten Risiko für Fehler bewertet wurden [7]. Es ist darauf hinzuweisen, dass eine relevante Heterogenität angegeben wird und daher Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden [7]. Zudem wird mittels eines Funnel Plots ein potentieller Publikationsbias angegeben [7]. Als betrachtete Endpunkte werden die Detektionsraten (gesamt, klinisch signifikantes Prostatakarzinom, klinisch nicht signifikantes Prostatakarzinom, Tabelle 4) sowie die relative Sensitivität, angegeben als Risk Ratio (RR) mit dem entsprechenden 95 % Konfidenzintervall (KI) berichtet (Tabelle 5) [7]. Zudem angegeben werden für 15 eingeschlossene, selbst-kontrollierende Studien, welche die unabhängige diagnostische Rolle der MRT-gestützten Biopsie für Teilnehmer mit positivem MRT-Befund untersuchten die nachfolgenden Angaben gemacht: berücksichtigt man keine systematische Biopsie bei einer kombinierten Testung, würden 12,81 % (Mittelwert 11,28 %, Median 11,67 %) weniger klinisch signifikante Prostatakarzinome und 20,76 % (Mittelwert 23,18 %, Median 22,92 %) weniger klinisch nicht signifikante Prostatakarzinome detektiert worden sein [7]. Ergänzend benennen die Autoren, dass, wenn die MRT-gestützte Biopsie entfällt, 25,69 % (Mittelwert 27,26 %, Median 22,73 %) weniger klinisch signifikante Prostatakarzinome sowie 10,8 % (Mittelwert 9,02 %, Median 7,69 %) mehr klinisch nicht signifikante Prostatakarzinome detektiert worden wären [7].

Tabelle 4 Detektionsraten (%)

Detektionsraten (%)	Overall TB vs. SB	csPCa TB vs. SB	cinsPCa TB vs. SB
Selbst-kontrollierende Studien (MRT positive erhielten sowohl SB als auch TB)	65,90, n=18 Studien, n=4020 Teilnehmer Mittelwert 64,84 Median 62,92 Range 50,45-82,39	49,13 Mittelwert 49,26 Median 47,82 Range 33,56-72,54	16,77 Mittelwert 15,58 Median 15,76 Range 4-25,55
Selbst-kontrollierende Studien und RCT (SB allein nur für MRT-negative)	30,29, n=8 Studien, n=789 Teilnehmer Mittelwert 29,74 Median 30,06 Range 19,29-39,83	10,9 Mittelwert 12,28 Median 11,81 Range 3,24-23,08	19,39 Mittelwert 17,19 Median 18,63 Range 7,69-20,39

Tabelle 5 Relative Sensitivität (Risk Ratio (95 % KI))

RR (95% KI)	Overall TB vs. SB	csPCa TB vs. SB	cinsPCa TB vs. SB	PCa≥GS 3+4
Selbst-kontrollierende Studien (MRT positive erhielten sowohl SB als auch TB)	0,98 (0,92-1,05), I ² =88 % n=18 Studien, n=2649x2 Teilnehmer	1,19 (1,10-1,30), I ² =87 % n=18 Studien, n=1975x2 Teilnehmer	-	1,20 (1,07-1,34), I ² =88 % n=15 Studien, n=1194+1494 Teilnehmer

RCT (MRT positive erhielten sowohl SB als auch TB, MRT-negative nur SB)	1,48 (0,99-2,22), I2=88 %, n=4 Studien, n=1513 Teilnehmer	1,23 (0,73-2,07), I2=69 %, n=3 Studien, n=373 Teilnehmer	1,47 (0,54-4,03), I2=45 %, n=3 Studien, n=373 Teilnehmer	-
RCT (MRT positive erhielten TB, MRT-negative nur SB)	1,49 (0,91-2,44), I2=71 %, n=3 Studien, n=410 Teilnehmer	1,27 (0,69-2,32), I2=86 %, n=3 Studien, n=500 Teilnehmer	0,71 (0,37-1,39), I2=0 %, n=2 Studien, n=325 Teilnehmer	-

csPCa=klinisch signifikantes Prostatakarzinom, cinsPCa=klinisch nicht signifikantes Prostatakarzinom, KI=Konfidenzintervall, MRT=Magnetresonanztomografie, RCT=randomisierte, kontrollierte Studie, RR=Risk Ratio, SB=systematische Biopsie, TB=MRT-gestützte Biopsie

Zhen et al. 2019 durchsuchten zwischen Januar 2000 und Oktober 2018 MEDLINE, Embase und die Cochrane Datenbanken (eingeschränkter Suchzeitraum), um prospektive Studien mit mindestens 10 Teilnehmern (biopsienaiv oder mit einer negativen Biopsie in der Vergangenheit) zu ermitteln, die suffiziente Daten zur Ermittlung der diagnostischen Genauigkeit (Sensitivität und Spezifität) der multiparametrischen MRT zu ermitteln, wobei als Referenz die Prostatektomie oder eine Biopsie der Prostata benannt wurden [6]. Eingeschlossen wurden insgesamt 29 Studien, in denen 8.503 Patienten ein multiparametrischen MRT der Prostata vor der Biopsie erhielten (Range 26 - 1.448 Männer, Alter Range 26 - 91 Jahre, Mittelwert 65,8 Jahre) [6]. Als Referenzstandard wurden die folgenden beschrieben: radikale Prostatektomie (n=1 Studie), transrektale ulltraschallgestützte (TRUS) systematische Biopsie (n=22), MRT-TRUS Fusionsbiopsie oder MRT-gestützte Biopsie (n=12), transperineale mustergestützte Biopsie (n=3) sowie die Kombination aus den benannte Standards in einigen Studien [6]. Zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien nutzten die Autoren das Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2) Tool, wobei beschrieben wird, dass die Domäne zur Patientenselektion bei sieben der eingeschlossenen Studien mit einem hohen Risiko bewertet wurde und die Domäne zum Referenzstandard in 12 der eingeschlossenen Studien ebenfalls mit einem hohen Risiko sowie bei 16 Studien Kritikpunkte bezüglich eines nicht explizit benannten Verblindungsverfahrens angegeben wurden [6]. Für die Sensitivität wird eine Spannweite von 42 bis 100 % zwischen den eingeschlossenen Studien angegeben, für die Spezifität eine Spannweite von 12 bis 100 % [6]. Im Rahmen der berichteten Metaanalyse wird für die gepoolte Sensitivität ein Wert von 0,87 (95 % Konfidenzintervall KI 0,81-0,91), I2 = 95,48; P < 0,01 angegeben, für die gepoolte Spezifität ein Wert von 0,68 (95 % KI 0,56-0,79), I2 = 97,40; P < 0,01 [6]. Als mediane Biopsie positive Rate werden 49 % angegeben, als Fläche unter der Kurve (HSROC) 0,87 (95 % KI 0,84-0,90), als positive Likelihood Ratio (Wahrscheinlichkeitsquotient) 2,73 (95 % KI 1,90-3,90) sowie als negative Likelihood Ratio 0.20 (95% CI 0,14-0,27), als diagnostische Odds Ratio (DOR) 14,00 (95 % KI 7,88-24,84) und als negativer prädiktiver Vorhersagewert (NPV) 0,79 (Interquartilsabstand (IQR) 0,70-0,92) [6]. Innerhalb der Publikation werden die detaillierten Ergebnisse der Einzelstudien in einer Tabelle berichtet [6]. Die Autoren geben an, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Publikationsbias gering eingeschätzt wurde (Funnel Plot) [6].

Literatur

1. Baccaglioni W, Glina FPA, Pazeto CL, Bernardo WM, Sanchez-Salas R: mpMRI-targeted biopsy versus systematic biopsy for clinically significant prostate cancer diagnosis: A systematic review and metaanalysis. *Curr Opin Urol* 2020; 30(5): 711–9.
2. Drost F-JH, Osses D, Nieboer D, et al.: Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77(1): 78–94.
3. Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D, et al.: Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4(4): CD012663.
4. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, et al.: Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 76(3): 284–303.
5. Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF, et al.: Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2(8): e198427.
6. Zhen L, Liu X, Yegang C, et al.: Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for diagnosing prostate Cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 1244.
7. Tu X, Liu Z, Zhang C, et al.: Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: A Meta-Analysis. *Urol Int* 2020; 104(3-4): 187–98.
8. Sathianathen NJ, Butaney M, Bongiorno C, Konety BR, Bolton DM, Lawrentschuk N: Accuracy of the magnetic resonance imaging pathway in the detection of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22(1): 39–48.
9. Stavrinides V, Giganti F, Emberton M, Moore CM: MRI in active surveillance: A critical review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22(1): 5–15.
10. Zhai L, Fan Y, Meng Y, Feng X, Yu W, Jin J: The role of Prostate Imaging Reporting and Data System score in Gleason 3 + 3 active surveillance candidates enrollment: A diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22(2): 235–43.
11. Kinsella N, Helleman J, Bruinsma S, et al.: Active surveillance for prostate cancer: A systematic review of contemporary worldwide practices. *Transl Androl Urol* 2018; 7(1): 83–97.
12. Glaser ZA, Porter KK, Thomas JV, Gordetsky JB, Rais-Bahrami S: MRI findings guiding selection of active surveillance for prostate cancer: A review of emerging evidence. *Transl Androl Urol* 2018; 7(Suppl 4): S411-S419.
13. Xue W, Huang Y, Li T, et al.: Magnetic resonance imaging-guided targeted biopsy in risk classification among patients on active surveillance: A diagnostic meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(26): e16122.

14. Cantiello F, Russo GI, Kaufmann S, et al.: Role of multiparametric magnetic resonance imaging for patients under active surveillance for prostate cancer: A systematic review with diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22(2): 206–20.
15. Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, Moore CM, Bangma CH, Roobol MJ: Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2018; 122(6): 946–58.
16. Amin A, Scheltema MJ, Shnier R, et al.: The Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance (MRIAS) Trial: Use of Baseline Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Saturation Biopsy to Reduce the Frequency of Surveillance Prostate Biopsies. *J Urol* 2020; 203(5): 910–7.
17. Bergero MA, Martínez PF, Radtke JP, Hadaschik BA: Multiparametric-MRI-Guided Biopsy in the Era of Precision Medicine. *Arch Esp Urol* 2017; 70(10): 833–44.
18. Cuocolo R, Cipullo MB, Stanzione A, et al.: Machine learning for the identification of clinically significant prostate cancer on MRI: A meta-analysis. *Eur Radiol* 2020: Epub ahead of print.
19. Goldberg H, Ahmad AE, Chandrasekar T, et al.: Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Ultrasound Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy Naïve Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2020; 203(6): 1085–93.
20. Hu X, Yang Z-Q, Shao Y-X, et al.: MRI-targeted biopsy versus standard transrectal ultrasound-guided biopsy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Abdom Radiol (NY)* 2020: Epub ahead of print.
21. Kang Z, Min X, Weinreb J, Li Q, Feng Z, Wang L: Abbreviated Biparametric Versus Standard Multiparametric MRI for Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 212(2): 357–65.
22. Liang Z, Hu R, Yang Y, et al.: Is dynamic contrast enhancement still necessary in multiparametric magnetic resonance for diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol* 2020; 9(2): 553–73.
23. Liao X-L, Wei J-B, Li Y-Q, Zhong J-H, Liao C-C, Wei C-Y: Functional Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Locally Recurrent Prostate Cancer: Are All Pulse Sequences Helpful? *Korean J Radiol* 2018; 19(6): 1110–8.
24. Litwin MS, Tan H-J: The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA* 2017; 317(24): 2532–42.
25. Loy LM, Lim GH, Leow JJ, Lee CH, Tan TW, Tan CH: A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging and ultrasound guided fusion biopsy of prostate for cancer detection-Comparing transrectal with transperineal approaches. *Urol Oncol* 2020; 38(8): 650–60.
26. Merriel SWD, Hardy V, Thompson MJ, Walter FM, Hamilton W: Patient-Centered Outcomes From Multiparametric MRI and MRI-Guided Biopsy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *J Am Coll Radiol* 2020; 17(4): 486–95.

27. Moldovan PC, van den Broeck T, Sylvester R, et al.: What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2017; 72(2): 250–66.
28. Olleik G, Kassouf W, Aprikian A, et al.: Evaluation of New Tests and Interventions for Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(11): 1340–51.
29. Ploussard G, Borgmann H, Briganti A, et al.: Positive pre-biopsy MRI: Are systematic biopsies still useful in addition to targeted biopsies? *World J Urol* 2019; 37(2): 243–51.
30. Sathianathen NJ, Omer A, Harriss E, et al.: Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting and Data System Era: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 78(3): 402–14.
31. Stabile A, Giganti F, Kasivisvanathan V, et al.: Factors Influencing Variability in the Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. *Eur Urol Oncol* 2020; 3(2): 145–67.
32. Tang Y, Liu Z, Tang L, et al.: Significance of MRI/Transrectal Ultrasound Fusion Three-Dimensional Model-Guided, Targeted Biopsy Based on Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Biopsy in Prostate Cancer Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* 2018; 100(1): 57–65.
33. Wang Y, Zhu J, Qin Z, et al.: Optimal biopsy strategy for prostate cancer detection by performing a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2018; 9(13): 2237–48.
34. Watts KL, Frechette L, Muller B, et al.: Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urol Oncol* 2020; 38(9): 734.e19-734.e25.
35. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al.: Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* 2017; 71(4): 517–31.
36. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH, Moon MH: Head-to-Head Comparison Between Biparametric and Multiparametric MRI for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 211(5): W226-W241.
37. Woo S, Suh CH, Eastham JA, et al.: Comparison of Magnetic Resonance Imaging-stratified Clinical Pathways and Systematic Transrectal Ultrasound-guided Biopsy Pathway for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Oncol* 2019; 2(6): 605–16.
38. Zhu K, Qin Z, Xue J, et al.: Comparison of prostate cancer detection rates between magnetic resonance imaging-targeted biopsy and transrectal ultrasound-guided biopsy according to Prostate Imaging Reporting and Data System in patients with PSA ≥ 4 ng/mL: A systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol* 2019; 8(6): 741–53.

39. Bosaily AE-S, Frangou E, Ahmed HU, et al.: Additional Value of Dynamic Contrast-enhanced Sequences in Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging: Data from the PROMIS Study. *Eur Urol* 2020.
40. Brown LC, Ahmed HU, Faria R, et al.: Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: The PROMIS study. *Health Technol Assess* 2018; 22(39): 1–176.
41. Labra A, González F, Silva C, Franz G, Pinochet R, Gupta RT: MRI/TRUS fusion vs. systematic biopsy: Intra-patient comparison of diagnostic accuracy for prostate cancer using PI-RADS v2. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45(7): 2235–43.
42. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al.: Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; 389(10071): 815–22.
43. Lovegrove CE, Miah S, El-Shater Bosaily A, et al.: Comparison of Transrectal Ultrasound Biopsy to Transperineal Template Mapping Biopsies Stratified by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Score in the PROMIS Trial. *J Urol* 2020; 203(1): 100–7.

1.8.2. Fokale Hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) Ablation

Stand: 13. Oktober 2020, KK

Systematischen Literaturrecherche zur S3-LL zum Prostatakarzinom:

Es wurde für die 5. Aktualisierung der Leitlinie eine systematische Update-Recherche, ab dem letzten Zeitpunkt der Suche (April 2017) bis zum 25. August 2020 durchgeführt. Aus insgesamt 104 Treffern (n=25 Übersichtsarbeiten, n=79 Einzelstudien) wurde eine systematische Übersichtsarbeiten identifiziert [1]. Im Rahmen der Bewertung mit dem AMSTAR II Tool wurde diese systematische Übersichtsarbeit ohne Metaanalyse mit „critically low“ bewertet, da u.a. drei der fünf erfüllbaren kritischen Domänen nicht erfüllt wurden (Liste der ausgeschlossenen Volltexte nicht verfügbar, es wurde keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien vorgenommen und somit der Einfluss dieser Bewertung auf die Studien und deren Ergebnisse nicht diskutiert). Aus den 79 Einzelstudien konnte keine Publikation zu Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten Studie identifiziert werden, die für eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen werden könnte. Die weiteren 195 Publikationen, die im Rahmen der Update-Recherche ohne Filter für einen Publikationstyp identifiziert wurden, wurden nicht gescreent, da aus den folgenden, interessanten, aber ausgeschlossenen Arbeiten hervorgeht, dass mit Ergebnissen aus randomisierten kontrollierten Studien in der Zukunft zu rechnen ist, wobei methodisch auf die Größe der Studien sowie eine Fallzahlschätzung hinzuweisen ist.

Zudem wurden die folgenden Arbeiten ermittelt, die ausgeschlossen wurden, da sie nicht die Einschlusskriterien erfüllten, aber möglicherweise dennoch interessant sein könnten (Hinweis: die hier präsentierten Arbeiten wurden nicht bewertet oder aufbereitet; einige der Artikel sind nur direkt über den Verlag verfügbar und wurden daher aktuell nicht zur Verfügung gestellt): Ingrosso et al. Eur Urol Oncol 2020 [2] nicht-chirurgische Salvage Therapien in 64 Fall-Serien (Review zwischen 2000 und 2018); Izadifar et al. J Clin Med 2020 [3] (narrativer Überblicksartikel, Expertenbericht zur HIFU allgemein); Khoo et al. Transl Androl Urol 2020 [4] Salvage Fokale Therapien (systematische Übersichtsarbeit, n=15, n=14 Fallserien, n=1 vergleichende Studie); Mantica et al. Minerva Urol Nefrol 2020 [5] minimalinvasive Strategien bei Rezidiv eines PCa nach Strahlentherapie (Übersichtsartikel, Volltext aktuell nicht verfügbar); Napoli et al. Expert Rev Med Devices [6] 2020 (narrativer Übersichtsartikel, Expertenbericht, der insbesondere die Prozedur beschreibt, in Quelle [79] in der Publikation wird auf potentiell zukünftige Ergebnisse einer Phase 3 RCT aus einem Studienregister verwiesen, wobei unter ClinicalTrial.gov ein erwartetes Studienende 2024 bei 146 einzuschließenden Patienten beschrieben wird⁴); Ziglioli et al. Ann Med Surg (Lond) 2020 [7] unerwünschte Wirkungen und Morbidität unter einer HIFU Therapie im Rahmen von Fallserien, die zwischen 2001 und 2015 publiziert wurden (Übersichtsartikel); Albisinni et al. J Endourol 2018 [8] (Übersichtsarbeit, n=7 Kohortenstudien); Hamdy et al. Health Technol Assess 2018 [9] partielle Ablation vs. radikale Prostatektomie (Machbarkeitsstudie für eine RCT, n=82 Patienten); Jung et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018 [10] primäre Kryotherapie für lokal begrenztes oder lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom (separat

⁴ Unter ClinicalTrial.gov finden sich zur HIFU und dem Prostatakarzinom fünf als Phase 3 klassifizierte, registrierte Studien, wobei eine als abgeschlossen, eine als noch rekrutierend sowie drei mit unklarem Status auffindbar sind. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=High+Intensity+Focused+Ultrasound&cond=Prostate+Neoplasm&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply

aufbereitet); Donis Canet et al. Actas Urol Esp 2017 [11] Kryotherapie vs. HIFU (Übersichtsartikel aus 14 nicht randomisierten Studien, n=350 Patienten unter Kryotherapie, n=1.107 Patienten unter HIFU, Volltext aktuell nicht verfügbar); Ganzer R Radiologe 2017 [12] (Überblicksartikel zum Stellenwert der HIFU, Expertenbericht).

Golan et al. 2017 durchsuchten MEDLINE und Embase sowie die Referenzlisten identifizierter Studien bis zum 01. Oktober 2016, wobei sie nach publizierte Artikel (randomisierte kontrollierte Studien, Fallserien sowie prospektive und retrospektive Studien) in englischer Sprache suchten, die menschliche, männliche Erwachsene mit einer Teildrüsenablation (primär oder Salvage) einschlossen [1]. Einzelne Patientenberichte, Übersichtsartikel, Konferenzabstracts oder Posterpräsentationen, Editorials, Kommentare wurden ausgeschlossen, ebenso Artikel bei denen Informationen zur Nachverfolgung fehlten, Artikel, die von überlappenden Kohorten berichteten sowie Machbarkeitsstudien [1]. Als onkologische Outcomes wurden der PSA Wert nach der Behandlung, die Indikation für eine wiederholte Biopsie, die Anzahl an Biopsien mit positivem Ergebnis und/oder klinisch signifikanten Ergebnissen sowie eine wiederholte Behandlung, Gesamtüberleben, krankheitsbezogenes Überleben, Metastasen-freies Überleben sowie das biochemisch-freie Überleben betrachtet [1]. Als funktionale Outcomes wurden patientenberichtete Endpunkte sowie Komplikationen beschrieben [1]. Eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte, wie oben beschrieben, nicht. In die Arbeit eingeschlossen wurden insgesamt 13 Publikationen (11 im primären Setting, zwei im Salvage-Setting) mit 543 Patienten (medianes/mittleres Alter zwischen 60.4 und 74 Jahren), die eine Teildrüsen-HIFU-Ablation erhielten, wobei von zwei vergleichenden Studien, 10 prospektiven und einer retrospektiven Arbeit berichtet wurde [1]. Für acht Studien wurde die Intervention als „hemiablation“ berichtet, für drei als „Index“-Ablation sowie für die beiden vergleichenden Studien als Urethra-schonende vs. Ganzdrüsenablation sowie als Teildrüsen- vs. Ganzdrüsenablation [1]. Die mediane Nachbeobachtungszeit wurde mit sechs Monaten bis zu mehr als 10 Jahren beschrieben [1]. Die Ergebnisse wurden beschreibend berichtet. Es erfolgte keine Metaanalyse. Die Autoren begründen dies mit der Heterogenität der Studien, was u.a. damit beschrieben wurde, dass Definitionen unterschiedlich waren und damit Ergebnisse nicht vergleichbar/zusammenfassbar, Standardisierungen insgesamt fehlten (z.B. in Bezug auf die eingesetzte Technik, das Protokoll oder zur Dokumentation/zum Bericht der Ergebnisse [1]. Die Anzahl an betrachteten Patienten variierte zwischen den Studien (n=4 bis n=111), ebenso das Design. Dies und der Mangel an eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien führte dazu, dass die Ergebnisse an dieser Stelle nicht zusammenfassend berichtet werden. Angaben hierzu finden sich in der begleitenden Evidenztabelle.

Literatur

1. Golan R, Bernstein AN, McClure TD, et al.: Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review. J Urol 2017; 198(5): 1000–9.
2. Ingrosso G, Becherini C, Lancia A, et al.: Nonsurgical Salvage Local Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol 2020; 3(2): 183–97.
3. Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P: An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. J Clin Med 2020; 9(2).

4. Khoo CC, Miah S, Connor MJ, et al.: A systematic review of salvage focal therapies for localised non-metastatic radiorecurrent prostate cancer. *Translational andrology and urology* 2020; 9(3): 1535-45.
5. Mantica G, Chierigo F, Suardi N, et al.: Minimally invasive strategies for the treatment of prostate cancer recurrence after radiation therapy: A systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2020: [Epub ahead of print].
6. Napoli A, Alfieri G, Scipione R, et al.: High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. *Expert Rev Med Devices* 2020; 17(5): 427-33.
7. Ziglioli F, Baciarello M, Maspero G, et al.: Oncologic outcome, side effects and comorbidity of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for localized prostate cancer. A review. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; 56: 110-5.
8. Albisinni S, Mélot C, Aoun F, et al.: Focal Treatment for Unilateral Prostate Cancer Using High-Intensity Focal Ultrasound: A Comprehensive Study of Pooled Data. *J Endourol* 2018; 32(9): 797-804.
9. Hamdy FC, Elliott D, Le Conte S, et al.: Partial ablation versus radical prostatectomy in intermediate-risk prostate cancer: The PART feasibility RCT. *Health Technol Assess* 2018; 22(52): 1-96.
10. Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, Reddy B, Coles B, Dahm P: Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(5).
11. Donis Canet F, Sánchez Gallego MD, Arias Fúnez F, et al.: Cryotherapy versus high-intensity focused ultrasound for treating prostate cancer: Oncological and functional results. *Actas Urol Esp* 2017.
12. Ganzer R: High intensity focused ultrasound (HIFU): Importance in the treatment of prostate cancer. *Radiologe* 2017; 57(8): 659-64.

1.8.3. Fokale Therapie Kryotherapie

Stand: 07. Oktober 2020, KK

Hinweise:

Im Rahmen der systematischen Recherche zur Hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU) Ablation wurde eine systematische Übersichtsarbeit zur Kryotherapie aus dem Jahr 2018 identifiziert [1]. Da eine systematische Recherche zur Kryotherapie im Rahmen dieser Aktualisierung nicht eingeplant war, wird an dieser Stelle die Übersichtsarbeit für die Arbeit in der Arbeitsgruppe als zusätzliche Evidenz aufbereitet, damit der Themenbereich dennoch mit betrachtet werden kann, mit der Unschärfe, dass nur diese eine Arbeit berücksichtigt wurde und nur der Recherchezeitraum dieser Arbeit eingeschlossen werden kann. Die methodische Bewertung der Übersichtsarbeit erfolgte mit dem AMSTAR II Toll, wobei eine Bewertung mit „moderate“ erfolgte – keine der kritischen sieben Domänen wurde dabei nicht erfüllt.

Jung et al. 2018 durchsuchten Cochrane, MEDLINE, Embase sowie klinische Studienregister und graue Literatur sowie Referenzlisten eingeschlossener/ermittelter Studien als Update eines früheren Cochranereviews mit einem Recherchezeitraum bis zum 06. März 2018 [1]. Eingeschlossen wurden randomisierte oder quasi-randomisierte Studien, die die Kryotherapie (Ganzdrüsen- oder fokale Behandlung) im Vergleich zu anderen Interventionen der primären Behandlung (keine Intervention, Active Surveillance, Brachytherapie, externe Strahlentherapie oder radikale Prostatektomie) bei Patienten mit Prostatakarzinom (Stadium T1-T3, N0, M0) untersuchten, die zuvor noch keine Therapie erhielten [1]. Als primäre Endpunkte wurden die Zeit bis zum krankheitsbezogenen Tod, die Lebensqualität sowie schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3-5) betrachtet [1]. Das Risiko für Fehler in den eingeschlossenen Studien wurde mittels des Cochrane Risk of Bias Tools bewertet sowie die Qualität der Evidenz in Anlehnung an den GRADE-Ansatz [1]. Dabei wurde die Qualität der Evidenz für alle betrachteten Endpunkte mit sehr gering bewertet, wobei begründend u.a. angeführt wurde, dass die Studien Limitationen zeigten, beispielsweise auf Grund geringerer eingesetzter Dosen als aktuell empfohlen im Rahmen der Bestrahlung in der Vergleichsgruppe und damit einhergehenden indirekten Vergleichen sowie schwerwiegenden Ungenauigkeiten, wie unklare Gruppenzuteilung (selection bias) oder das Verletzen von präspezifizierten Einschlusskriterien sowie das frühe Beenden der Studie [1]. Es wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, mit insgesamt 11 Publikationen, wobei für eine ein open-label Design angegeben wird [1]. Als Intervention wurde hierbei zwischen 1997 und 2003 in Kanada die Ganzdrüsenbehandlung mittels Kryotherapie (3. Generation) gegenüber der externen Strahlentherapie (external beam radiotherapy = EBRT; 4-field box technique) ergänzend zu einer Androgendeprivationstherapie (ADT) untersucht, wobei insgesamt 307 Patienten mit lokal begrenztem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T2-T3, medianes Alter von 70 Jahren, medianer PSA Wert zwischen 8 und 10 ng/mL, häufigster Gleason Score 7) eingeschlossen wurden – 154 in die Interventionsgruppe (Kryotherapie) vs. 153 in die Kontrollgruppe (EBRT) [1]. Die mediane Nachverfolgungszeit wurde zwischen 100 und 105 Monaten angegeben [1]. Für die primären Endpunkte werden die folgenden Ergebnisse berichtet: Zeit bis zum krankheitsbezogenen Tod – Hazard Ratio (HR) 1.00 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0.11-9.45), 2 Studien, 293 Patienten; sehr geringe Qualität der Evidenz; Lebensqualität zu Monat 36 (ermittelt mit dem UCLA-PCa-Index; angegeben als minimale klinische relevante Differenz (MCID)) – Funktion des ableitenden Harnsystems: 8 Punkte; Funktion des Darmsystems: 7 Punkte; Sexualfunktion: 8 Punkte; mittlere Lebensqualität (höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität, mit einem Range zwischen 0 und 100) – Funktion des ableitenden Harnsystems: 88,6 mit EBRT, mittlere Differenz 4,4 (95 % KI -

6,5 bis 15,3); Funktion des Darmsystems: 84,1 mit EBRT, mittlere Differenz 4 (95 % KI -73,96 bis 81,96); Sexualfunktion: 36,7 mit EBRT, mittlere Differenz 20,7 (96% KI -36,29 bis -5,11), eine Studie, 195 Patienten, sehr geringe Qualität der Evidenz; schwere unerwünschte Ereignisse Risk Ratio (RR) 0.91 (95 % KI 0.47-1.78), 2 Studien, 293 Patienten, sehr geringe Qualität der Evidenz [1].

Literatur

1. Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, Reddy B, Coles B, Dahm P: Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018(5).

1.8.4. Fokale Photodynamische Therapie (PDT)

Stand: 20. Oktober 2020, KK

Hinweis:

Für Padeliporfin liegt bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine Zulassung zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit einem zuvor unbehandelten, unilateralen, lokal begrenzten, low-risk Adenokarzinom der Prostata (T1c oder T2a, Gleason Score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/mL sowie drei positive Proben mit einer maximalen Länge von 5 mm bei jeder der drei Proben oder 1-2 positive Proben mit $\geq 50\%$ betroffenem Areal oder einer PSA Dichte von ≥ 0.15 ng/mL/cm³) und einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren aus dem Jahr 2017 vor, wobei dieses Arzneimittel Teil einer fokalen, vaskulär ausgerichteten photodynamischen Therapie (VTP) ist.⁵ In den Dokumenten wird die Anwendung ausschließlich im Krankenhaus und durch in diesem Gebiet geschultes Personal vorgeschlagen, wobei auf die Fachinformation verwiesen wird.¹ Arzneimittel mit Padeliporfin unterliegen einer zusätzlichen Überwachung, die dazu dient, neue Sicherheitsaspekte schnell zu erkennen, weshalb in der Fachinformation auf die Meldung möglicherweise auftretender Nebenwirkungen explizit hingewiesen wird. Zudem ist das Arzneimittel dafür mit dem umgekehrten schwarzen Dreieck gekennzeichnet. Für Padeliporfin existiert behördlich genehmigtes Schulungsmaterial, gekennzeichnet mit der blauen Hand, für die Behandlung eines lokalisierten Niedrigisiko-Prostatakarzinoms, welches eine Auflage der Zulassungsbehörde darstellt.⁶

Der EMA-Bericht dokumentiert klinische Studien (Phase 1-3), die für die Berichterstattung bei der Zulassung genutzt wurden, wobei für Phase 3 Studie zwei berichtet werden, - CLIN1001 PCM301 (47 Studienzentren, Europa 2011-2015, abgeschlossen, prospektiv, open-label, RCT vs. Active Surveillance, n=413 Patienten (n(I)=206 vs. n(C)=207, mittleres Alter 64,2 Jahre (Standardabweichung 6,70), Range 45-85 Jahre; Primärer Endpunkt: negative Biopsie nach 12 Monaten bei 98 / 206 (47.6 %) der Patienten der Interventionsgruppe vs. 41 / 207 (19,8 %) der Patienten der Kontrollgruppe, positive Biopsie n(I)=94 (45,6 %) vs. n(C)=145 (70,0 %), Risk Ratio (RR) 2,49 (95 % Konfidenzintervall (KI) 1,76-3,27); Odds Ratio (OR) 3,67 (95 % KI 2,37-5,69), p<0.001; zudem werden die Ergebnisse zu 24 Monaten angegeben; mediane Zeit bis zur Progression (I) 28,3 (95 % KI 26,0-30,6) Monate vs. (C) 14,1 (95 % KI 12,9-23,8) Monate, p<0.001, unerwünschte Wirkungen (AE= adverse event) n=902 AE in 290 Patienten aus n(I)=398 vs. n(C)=207 (safety Population of pooled phase 2/3 analysis), am häufigsten wurden Dysuria 113 (28,4 %) vs. 5 (2,4 %), erektile Dysfunktion 102 (25,6 %) vs. 24 (11,6 %) sowie Hämaturie 82 (20,6 %) vs. 6 (2,9 %) berichtet; detaillierte Ergebnisse, insbesondere zu den Risiken und patientenberichteten Outcomes müssen ergänzend den Originalpublikationen entnommen werden); - CLIN1201 PCM304⁷ (3 Studienzentren, Mexiko, Panama, Peru, 2013-2014, abgeschlossen, prospektiv, open-label, ohne Kontrollgruppe), als unterstützende Studie.¹

⁵ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report – TOOKAD. Procedure No. EMEA/H/C/004182/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tookad-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁶ TOOKAD® (padeliporfin). Patientenleitfaden. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/padeliporfin-tookad-patienten.pdf?__blob=publicationFile&v=1

⁷ Study Title: "Study of the Efficacy, Safety and Quality of Life after Tookad Vascular Targeted Photodynamic therapy (VTP) for Minimally Invasive Treatment of Localized Prostate Cancer"

Zudem wird eine andauernde Phase 3 Studie zur Langzeitnachverfolgung benannt (PCM301 FU5, aus CLIN1001 PCM301, open, observational extended follow-up total 84 Monate (7 Jahre), n=81).¹ Die Übergabe der finalen Studienergebnisse wird hier mit Ende Dezember 2020 angegeben.¹ Ergänzend wurden Ergebnisse einer Langzeit Beobachtungsstudie (Kohortenstudie, PAES – Post-authorisation efficacy study) für Patienten mit lokal begrenztem, unilateralem, low-risk Prostatakarzinom, die mit Tookad VTP behandelt werden, gefordert (CLIN1501 PCM401), wobei hier finale Ergebnisse Ende Dezember 2025 erwartet werden.¹ Aus dem Dokument geht ergänzend hervor, dass sehr wenige Patienten mit einem Alter über 75 Jahren in die Studien eingeschlossen wurden, in denen die Pharmakokinetik untersucht wurde, weshalb mit Stand des Dokuments nicht bekannt war, ob es hier Unterschiede im Vergleich zu den jüngeren Patienten gibt.¹

Zur fokalen vaskulären photodynamischen Therapie mit dem Arzneimittel Padeliporfin zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms liegt ein Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) aus dem Jahr 2018 zum Beschluss des GBA über die Einschlägigkeit des Verfahrens gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 Verfahrensordnung vor, wobei als Ergebnis der Prüfung dokumentiert wurde, dass die gegenständliche Methode nicht dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt. „Die für die technische Anwendung der Methode verwendeten Medizinprodukte sind nicht als Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerFO einzustufen.“⁴

Systematischen Literaturrecherche zur S3-LL zum Prostatakarzinom:

Es wurde für die 5. Aktualisierung der Leitlinie eine systematische Recherche bis zum 27. August 2020 durchgeführt, bei der aus 14 ermittelten systematischen Übersichtsarbeiten eine Arbeit [1] und aus insgesamt 38 Treffern klinischer Studien zwei Publikationen [2, 3] eingeschlossen wurden. Die weiteren 444 Publikationen, die im Rahmen der Update-Recherche ohne Filter für einen Publikationstyp identifiziert wurden, wurden nicht gescreent, da Publikationen zu randomisierten kontrollierten Studien in diesem Themenbereich vorliegen. In der Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR II Tool erhielt die eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten die Bewertung „low“ [1], wobei u.a. eine der kritischen sieben Domänen nicht erfüllt werden konnte (keine Liste der ausgeschlossenen Volltexte präsentiert). Die eingeschlossenen klinischen Studien erhielten in der Risk of Bias Bewertung in den Domänen Performance Bias sowie Other Bias die Bewertung „high“, u.a. da die Studie nicht verblindet war und der Sponsor Einfluss auf das Studiendesign und die Umsetzung hatte sowie die Prüfer/Untersucher vom Sponsor finanziert wurden. Es ist zudem nicht klar, ob dem Detection Bias entgegengewirkt wurde, da zwar benannt wurde, dass die Prüfer bei der Beurteilung der primären Endpunkte verblindet waren, aber die Erhebung der Endpunkte durch die fehlende Verblindung beeinflusst sein könnte. Zudem wurde die Domäne Attrition Bias mit einem „unclear“ bewertet, da zwar eine ITT-Analyse angegeben wird, aber zudem beschrieben ist, dass von 206 Patienten der Interventionsgruppe 10 Ihre Einwilligung in die Studie zurückzogen und 185 Patienten die Studie beendeten, in der Kontrollgruppe zogen von 207 Patienten 18 die Einwilligung in die Studie zurück und 174 beendeten die Studie [2]. Es wurde nicht beschrieben, wie die Datenerhebung und Auswertung nach Rückzug der Einwilligung bzw. Ausscheiden aus der Studie erfolgte. Zudem ist zu beachten, dass bei den Baseline-Charakteristika bspw. das Alter in den beiden Gruppen durchaus unterschiedlich sein könnte; berichtet wird hier der Mittelwert von 64,2 Jahren in der Interventionsgruppe (Range 45-85 Jahre) sowie von 62,9 Jahren in der Kontrollgruppe (Range 44-79 Jahre) [2].

Zudem wurden die folgenden Arbeiten ermittelt, die nicht die Einschlusskriterien erfüllten und daher ausgeschlossen wurden, aber ggf. dennoch interessant für die Diskussion sein könnten. Diese wurden nicht bewertet und nicht detailliert aufbereitet. Kleinclauss et al. Prog Urol 2019 [4] VTP (TOOKAD) bei lokal begrenztem und low-risk Prostatakarzinom (Überblicksartikel, Hinweis: Artikel in Französisch), Ganzer et al. Urologe 2017 [5] (Expertenbericht, Volltext aktuell nicht verfügbar), Valerio et al. Eur Urol 2017 [6] systematische Übersichtsarbeit zu Technologien fokaler Therapien (zur PDT drei Phase I/II Studien eingeschlossen), Volltext aktuell nicht vollständig verfügbar), Azzouzi et al. World Urol 2015 [7] (gepoolte Analyse von Phase II Studien), Roosen et al. Der Urologe 2014 [8] Fokale Therapie bei Prostatakarzinom in Deutschland (Überblicksartikel/Expertenbericht), Valerio et al. Eur Urol 2014 [9] systematische Übersichtsarbeit (zur PDT drei Phase II Studien berichtet, die noch nicht abgeschlossen waren), Bozzini et al. Photodiagnosis Photodyn Ther 2012 [10] Photodynamische Therapien in der Urologie (Überblicksartikel, Expertenbericht, aktuell nicht als Volltext verfügbar), Colin et al. Prog Urol 2011 [11] PDT bei Prostatakarzinom (Überblicksartikel, Hinweis: Artikel in Französisch), Davidson et al. Phys Med Biol 2009 [12] PDT bei Prostatakarzinom - Behandlungsplanung und Dosierungsanalyse (Expertenbericht), Eggener et al. J Urol 2007 [13] Fokale Therapien bei Prostatakarzinom (Überblicksartikel/Expertenbericht).

Wang et al. 2019 schloss insgesamt 14 Studien ein, worunter sich eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) befand (n=1 RCT⁸, n=1 Fall-Kontrollstudie, n=12 einarmige Studien [1]). Da diese systematische Übersichtsarbeit nur diese eine RCT einschloss und diese auch im Rahmen der Einzelstudienrecherche ermittelt wurde, wird an dieser Stelle darauf verzichtet aus der Übersichtsarbeit zu berichten, da die Bewertung und Aufbereitung der Einzelstudie in Form einer Evidenztabelle erfolgte. Zudem ist ergänzend methodisch anzumerken, dass die Metaanalyse von einarmigen Studien kritisch zu hinterfragen ist.

Azzouzi et al. 2017 publizierten die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten, open-label Phase 3 Studie, die zwischen März 2011 und April 2013 insgesamt 413 Patienten einschloss – 206 in die Interventionsgruppe (mittleres Alter 64,2 Jahre (Range 45-85), T1c bei n=177 (85 %)) sowie 207 in die Kontrollgruppe (mittleres Alter 62,7 Jahre (Range 44-79), T1c bei n=180 (87 %)) und das offizielle Studienende im Jahr 2015 beschrieb (CLIN1001 PCM301, NCT01310894) [2]. Eingeschlossen wurden Patienten mit low-risk, lokal begrenztem Prostatakarzinom (Gleason pattern 3), diagnostiziert mittels transrektaler Ultraschall-gestützter Biopsie (TRUS), klinisches Stadium bis zu T2a, einer PSA-Konzentration von 10 ng/mL oder weniger, einem Volumen der Prostata von 25 cm³ oder mehr bis zu 70 cm³, einem Alter von mindestens 18 Jahren, die zuvor keine andere Behandlung erhielten und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren hatten [2]. Ausgeschlossen waren u.a. Patienten, die eine Kontraindikation für eine MRT aufwiesen oder andere Erkrankungen oder Operationen in der Vergangenheit hatten, die ein zusätzliches Risiko darstellten [2]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten Padeliporfin im Rahmen einer vaskulär ausgerichteten photodynamischen Therapie (VTP), Patienten der Kontrollgruppe Active Surveillance (standard of care) [2]. Als primäre Endpunkte wurden die Progression der Erkrankung oder Tod wäh-

⁸ Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an openlabel, phase 3, randomized controlled trial. Lancet Oncol 2017 Feb;18(2):181e91. PMID: 28007457.

rend der 24monatigen Nachverfolgung sowie das Fehlen von positiven Proben untersucht [2]. Median wurden die Patienten 24 Monate nachbeobachtet (Interquartilsabstand (IQR) 24-25 Monate), wobei zu Monat 24 für 58 (28 %) der Patienten der Interventionsgruppe eine Progression der Erkrankung berichtet wurden und für 120 (58 %) der Patienten der Kontrollgruppe (adjustierte Hazard Ratio (HR) 0,34 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,24-0,46) $P < 0,0001$) [2]. Die mediane Zeit bis zur Progression wurde für die Interventionsgruppe mit 28,3 Monaten (95 % KI 26,0-30,6) angegeben, für die Kontrollgruppe mit 14,1 Monaten (95 % KI 12,9-23,8) [2]. Negative Biopsieresultate zu Monat 24 wurden für 101 (49 %) der Männer der Interventionsgruppe sowie für 28 (14 %) der Männer der Kontrollgruppe berichtet (adjustierte Risk Ratio (RR) 3,67 (95 % KI 2,53-5,33) $P < 0,0001$) [2]. Als häufigste unerwünschte Wirkungen (adverse events, AE, I vs. C) wurden erektile Dysfunktion (Grad 1-2) $n=72$ (37 % vs. $n=21$ (10 %), Hämaturie (Grad 1-2) $n=55$ (28 % vs. 6 (3 %), Dysurie (Grad 1-2) $n=51$ (26 % vs. $n=5$ (2 %), Harnretention (Grad 1-2) $n=29$ (15 % vs. 1 (<1 %) sowie perineale Schmerzen (Grad 1-2) $n=29$ (15 % vs. 1 (<1 %) berichtet [2].

Gill et al. 2018 berichteten über die Ergebnisse von 266 (64 %) Patienten ($n(I)=147$ vs. $n(C)=119$) der PCM301 Studie [2], die sich in einer mindestens 4jährigen Nachbeobachtungszeit befanden, wobei gemischt Ergebnisse zu Monat 24 sowie zu Monat 48 dokumentiert wurden (PCM301, PCM301 5FU, NCT01310894) [3]. Ergänzend wurden zu Monat 48 das Metastasen-freie Überleben (I vs. C 99 % vs. 99 %), das krankheitsbezogene Überleben (I vs. C 100 % vs. 100 %) sowie das Gesamtüberleben (98 % vs. 99 %) berichtet [3]. Zudem wurde eine Rate bis zur Strahlentherapie angegeben (I vs. C) zu Monat 24 (7 % vs. 32 %), zu Monat 36 (15 % vs. 44 %) sowie zu Monat 48 (24 % vs. 53 %, HR 0,31 (95 % KI 0,21-0,46), $P < 0,001$) [3].

Literatur

1. Wang L, Yang H, Li B: Photodynamic therapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate international* 2019; 7(3): 83-90.
2. Azzouzi A-R, Vincendeau S, Barret E, et al.: Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): An open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(2): 181-91.
3. Gill IS, Azzouzi A-R, Emberton M, et al.: Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. *J Urol* 2018; 200(4): 786-93.
4. Kleinclaus F, Frontczak A, Balssa L, Lebdai S, Azzouzi R: Vascular targeted photodynamic therapy in low-risk prostate cancer. A literature review. *Prog Urol* 2019; 29(8-9): 393-401.
5. Ganzer R, Franiel T, Köllermann J, et al.: Focal therapy of prostate cancer. *Urologe A* 2017; 56(10): 1335-46.
6. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al.: New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017; 1 // 71(1): 17-34.
7. Azzouzi AR, Barret E, Bennet J, et al.: TOOKAD® Soluble focal therapy: Pooled analysis of three phase II studies assessing the minimally invasive ablation of localized prostate cancer. *World J Urol* 2015; 33(7): 945-53.

8. Roosen A, Ganzer R, Hadaschik B, et al.: Focal therapy for prostate cancer in Germany - 2014 status. *Urologe A* 2014; 53(7): 1040-5.
9. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, et al.: The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2014; 66(4): 732-51.
10. Bozzini G, Colin P, Betrouni N, et al.: Photodynamic therapy in urology: What can we do now and where are we heading? *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2012; 9(3): 261-73.
11. Colin P, Estevez J-P, Betrouni N, et al.: Photodynamic therapy and prostate cancer. *Prog Urol* 2011; 21(2): 85-92.
12. Davidson SRH, Weersink RA, Haider MA, et al.: Treatment planning and dose analysis for interstitial photodynamic therapy of prostate cancer. *Phys Med Biol* 2009; 54(8): 2293-313.
13. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, et al.: Focal therapy for localized prostate cancer: A critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007; 178(6): 2260-7.

1.8.5. Brachytherapie

Stand: 06. Oktober 2020, KK

Hinweise:

Vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) liegt ein Rapid Report zur „Interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ vom 19. Oktober 2018 vor (N17-04; Recherche bis zum 14.03.2018).⁹ In diesem Bericht wurde „die Aktualisierung der Nutzenbewertung einer Behandlung mit der interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit der operativen Standardtherapie (radikale Prostatektomie), der perkutanen Strahlentherapie beziehungsweise im Vergleich zu beobachtenden Strategien (zum Beispiel Active Surveillance oder Watchful Waiting)“ bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (u.a. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, (Surrogat: PSA-basiertes rezidiv-freies Überleben), allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen, Anzahl/Dauer Krankenhausaufenthalte, Katheterisierung, Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen) vorgenommen.¹ Es werden zudem zwei vorangegangene IQWiG-Nutzenbewertungen beschrieben (N04-02 vom 17. Januar 2007 und N10-01 vom 13. Dezember 2010; Recherche bis 14.06.2010).^{1,10,11} Als Evidenzgrundlage dienten primär randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sowie prospektive vergleichende Kohortenstudien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten, wobei zunächst 11 abgeschlossene nicht-randomisierte Kohortenstudien (n=15 Publikationen) und ergänzend eine randomisierte Studie¹² mit kleiner Fallzahl sowie 19 zusätzliche nicht-randomisierte Kohortenstudien (Liste der eingeschlossenen Studien siehe Bericht N04-02 und N10-01) eingeschlossen wurden und ergänzend zwei weitere Publikationen (SPIRIT¹³ - RCT, LDR-Brachytherapie vs. radikale Prostatektomie ohne berichtete Begleittherapie, Patienten mit niedrigem Risiko, n=34 randomisierte Patienten und n=156 Patienten mit freier Therapiewahl, vorzeitiger Studienabbruch (angestrebte Studienpopulation n=1.980), Nachbeobachtung = 5,2

⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Interstitielle Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Rapid Report. 19.10.2018. N17-04. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-berichte.1071.html>

¹⁰ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: Abschlussbericht; Auftrag N04-02 [online]. 17.01.2007 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 15). URL: http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf

¹¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: Update; Rapid Report; Auftrag N10-01 [online]. 13.12.2010 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 79). URL: https://www.iqwig.de/download/N10-01_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf

¹² Giberti et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospektive study. World J Urol 2009; 27: 607-612

¹³ Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. J Clin Oncol 2011; 29(4): 362-368.

Jahre; van Tol-Geerdink 2013¹⁴ - Kohortenstudie, LDR-Brachytherapie vs. radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie, n=240, 12 Monate Nachbeobachtung) und eine Folgepublikation¹⁵ zu bereits betrachteten Studien in den vorangegangenen Bewertungen.¹ Als Quellen wurden MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database sowie ergänzend Studienregister, Herstellerinformationen, zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden sowie vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) genutzt.¹ Das endpunktübergreifende und das endpunktspezifische Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wurde als hoch eingestuft, bei den Kohortenstudien bereits durch das Design bedingt.¹ Ergänzend liegt eine zusammenfassende Dokumentation eines Beratungsverfahrens nach § 135, § 137c und § 136 Sozialgesetzbuch (SGB) V zur „Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) vom 17. September 2020 in einer vorläufigen Version vor, in der eine zusätzliche randomisierte kontrollierte Studie von Giberti 2017 erwähnt wird, in der die LDR-Brachytherapie mit der roboter-assistierten radikalen Prostatektomie verglichen wurde (n=165 Patienten mit niedrigem Risiko, Beobachtungsdauer 2 Jahre).^{16,17} Diese Dokumentation weist zudem auf mehrere, abgebrochene randomisierte kontrollierte Studien hin und leitet ab, dass in naher Zukunft keine Ergebnisse aus randomisierten vergleichenden Studien zu patientenrelevanten Endpunkten (wie Mortalität) erwartet werden.⁸

Weitere Details zu eingeschlossenen Studien und die Ergebnisse sind den Berichten zu entnehmen und wurden hier nach Rücksprache mit den Arbeitsgruppenleitern nicht gesondert aufgeführt.

Systematischen Literaturrecherche zur S3-LL zum Prostatakarzinom:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche ab dem Zeitpunkt der letzten Recherche (01.01.2011) bis zum 12. August 2020 durchgeführt. Aus insgesamt 180 ermittelten systematischen Übersichtsarbeiten wurden vier eingeschlossen [1–4]. Eine Übersichtsarbeit erhielt in der Bewertung mit dem AMSTAR II Tool die Bewertung „moderate“ [4], zwei Übersichtsarbeiten erhielt die Bewertung „low“ [1, 3], wobei bei Zhang et al. 2020 [3] u.a. eine der kritischen sieben Domänen nicht erfüllt wurde (eine Liste der ausgeschlossenen Volltexte wurde nicht präsentiert); auch bei Rodrigues et al. 2013 [1], einer systematischen Übersichtsarbeit ohne Metaanalyse wurde diese Domäne nicht erfüllt. Die Arbeit von Raabe et al. 2015, auch eine systematische Übersichtsarbeit ohne Metaanalyse, erhielt die Bewertung „critically low“, wobei drei der fünf erfüll-

¹⁴ Van Tol-Geerdink JJ, Leer JWH, Van Oort IM, Van Lin EJNT, Weijerman PC, Vergunst H et al. Quality of life after prostate cancer treatments in patients comparable at baseline. *Br J Cancer* 2013; 108(9): 1784-1789

¹⁵ Pardo Y, Guedea F, Aguilo F, Fernandez P, Macias V, Marino A et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4687-4696

¹⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Zusammenfassende Dokumentation. Beratungsverfahren. Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil. 17.09.2020. <https://www.g-ba.de/beschluesse/4476/>

¹⁷ Giberti et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017; 24: 8728-8733

baren kritischen Domänen nicht erfüllt werden konnten (Liste ausgeschlossener Volltexte nicht präsentiert, keine Bewertung des Risikos für Fehler und somit keine Berücksichtigung/Diskussion potentieller Fehlerquellen bei der Ergebnisinterpretation). Die erste ermittelte systematische Übersichtsarbeit im Recherchezeitraum stammt aus dem Jahr 2011 [4], die letzte aus dem Jahr 2020 [3]. In diesem Zeitraum wurden durch diese Übersichtsarbeiten Ergebnisse von zwei randomisierten kontrollierten Studien (RCT)^{4,9} berichtet [5, 6]. Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen werden nachfolgend zusammenfassend berichtet und sind in den begleitenden, separaten Evidenztabelle dargestellt.

Zudem wurden im Rahmen der systematischen Recherche Publikationen ermittelt, die nicht die Einschlusskriterien erfüllten, daher ausgeschlossen wurden, aber möglicherweise interessant für diese Arbeitsgruppe (AG) beziehungsweise weitere AGs sein könnten: Jackson et al. *J Clin Oncol*. 2020 Ergänzung einer Androgendeprivationstherapie oder Brachytherapie zur externen Strahlentherapie bei lokal begrenztem PCa (Netzwerkmetaanalyse) [7]; Zhou et al. *Front Oncol*. 2020 Brachytherapie in Kombination mit oder ohne Hormontherapie bei lokal begrenztem PCa (Metaanalyse aus Kohortenstudien) [8]; Mantica et al. *Minerva Urol Nefrol*. 2020 Minimalinvasive Strategien zur Behandlung eines rezidivierenden PCa nach einer Radiotherapie (Übersichtsarbeit, aktuell nicht als Volltext verfügbar) [9]; Callaghan et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Techniken der Intensity-Modulated Brachytherapie (IMBT) [10]; Zhang et al. *Int J Surg*. 2019 therapeutische Strategien bei mPCa (Netzwerkmetaanalyse) [11]; Kee et al. *Cancer Treat Rev*. 2018. Brachytherapy vs. gesteigerte externe Strahlentherapie nach einer initialen Strahlentherapie bei hoch-Risiko PCa (Systematische Übersichtsarbeit) [12]; Baydoun et al. *Future Oncol*. 2017 Überblicksartikel zu fokalen Therapien bei PCa [13]; Keyes et al. *Brachytherapy*. 2017 Androgendeprivationstherapie und Brachytherapie (Übersichtsarbeit) [14]; Lardas et al. *Eur Urol*. 2017 Lebensqualität nach einer primären Therapie für lokal begrenztes PCa (Übersichtsarbeit; 3 RCT eingeschlossen) [15]; Spratt et al. *Brachytherapy* 2017 Kombination der Brachytherapie und der externen Strahlentherapie bei hoch-Risiko PCa (Übersichtsarbeit, aktuell nicht als Volltext verfügbar) [16]; Chin et al. *J Clin Oncol*. 2017 Brachytherapy Guideline Update (American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario) [17]; Trone et al. *Ann Oncol*. 2017 Design von randomisierten kontrollierten Studien zur Radiotherapie/Brachytherapie (methodische Analyse von 454 RCT) [18]; Philippou et al. *Eur Urol Focus*. 2016 Salvage Prostatektomie vs. nicht-chirurgischen Therapien bei rezidivierendem PCa (Metaregressionsanalyse) [19]; Martín-López et al. *Arch Esp Urol*. 2015 Lebensqualität nach einer Brachytherapie oder roboter-gestützten Prostatektomie bei lokal begrenztem PCa (Daten aus drei Übersichtsarbeiten und vier prospektiven Studien) [20]; Ramsay et al. *Health Technol Assess*. 2015 Ablative Therapien bei lokal begrenztem PCa (HTA-Bericht, Literatur und Ökonomische Analyse; Recherche bis März 2013) [21]; Wolff et al. *Eur J Cancer*. 2015 RCTs zur Radiotherapie bei lokal begrenztem PCa (Systematische Übersichtsarbeit; Fokus externe Strahlentherapie; 36 RCT eingeschlossen – auch nicht publizierte bzw. abgebrochene Studien dargestellt) [22]; Peinemann et al. *Eur Urol*. 2011 LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem PCa (Rechercheergebnisse des eingeschlossenen Cochrane-Reviews von 2011 + nicht randomisierte kontrollierte Studien) [23]. Diese Arbeiten wurden hier nicht bewertet und aufbereitet, aber zur Diskussion zur Verfügung gestellt.

Zhang et al. 2020 durchsuchten PubMed, Embase und die Cochranedatenbanken nach englischsprachig publizierten, prospektiven oder retrospektiven Studien mit Patienten, mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die initial mit einer radikalen Prostatektomie (RP) oder einer Brachytherapie (BT) behandelt wurden, wobei kein Recherchezeitraum angegeben wird [3]. Ausgeschlossen wurden u.a. Übersichtsarbeiten, Studien, die nicht

zugänglich waren sowie Studien mit uneindeutigen Ergebnissen [3]. Untersucht wurden die krankheitsspezifische Mortalität, die biochemische Rezidivrate (PSA>0,2 ng/mL für die RP sowie PSA>Tiefpunkt+2 ng / mL für die BT), die Harninkontinenzrate (mehr als eine Inkontinenzvorlage pro Tag), die sexuelle Dysfunktionsrate sowie patientenberichtete Ergebnisse [3]. Eingeschlossen wurden 25 Studien, die mittels der Newcastle-Ottawa scale (NOS) sowie dem Cochrane risk of bias tool, wenn es sich um randomisierte kontrollierte Studien (RCT) handelte, wobei die Autoren angeben, dass die meisten Studien ein retrospektives Design mit niedrigem Evidenzlevel aufwiesen (NOS 5-7) [3]. Die Gesamtqualität der eingeschlossenen Studien wird mit „mittel“ angegeben [3]. Zwei randomisierte kontrollierte Studien werden berichtet (Giberti et al. Can J Urol 2017⁴ und Giberti et al. World J Urol 2009⁹) [3]. Die Autoren geben an, dass eine Limitation Ihrer Arbeit der Mangel an randomisierten kontrollierten Studien sei und die meisten eingeschlossene Studien entweder Fallserien oder Kohortenstudien waren und sowohl eine Fall-Kontrolle, als auch eine Randomisierung fehlte [3]. Unter anderem aus diesem Grund werden die Ergebnisse des Reviews an dieser Stelle nicht zusammenfassend berichtet. Details sind den begleitenden Evidenztabelle zu entnehmen.

Auch die Übersichtsarbeit von Raabe et al. 2015 berichtet narrativ über eine randomisierte kontrollierte Studie zur LDR-Brachytherapie gegenüber einer radikalen Prostatektomie (Giberti et al. World J Urol 2009⁹) [2]. Auf Grund der Qualitätsbewertung der Studie in der AMSTAR II Bewertung und des narrativen Berichtscharakters, werden die Ergebnisse der Übersichtsarbeit hier nicht präsentiert.

Die systematische Übersichtsarbeit von Rodriguez et al. 2013 (Recherchezeitraum 01. Januar 1996 bis 27. Oktober 2011) ermittelte 36 Studien, wobei sechs Publikationen von drei randomisierten kontrollierten Studien eingeschlossen wurden, darunter auch Giberti et al. World J Urol. 2009 (s. begleitende Evidenztabelle) [1]. Die Autoren bewerteten die Qualität der Evidenz der eingeschlossenen RCT mit schlecht bis moderat, ebenfalls die der nicht-randomisierten kontrollierten Studien [1]. Auf Grund der Heterogenität der Studien führten die Autoren keine Metaanalyse durch und berichten narrativ über die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien [1].

Der Cochrane Review aus dem Jahr 2011 untersuchte die geringe Dosis Brachytherapie („low-dose brachytherapy“ = LDR-Brachytherapie) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom, wobei die Cochrane Datenbanken, MEDLINE sowie Embase und klinische Studienregister sowie die Referenzlisten eingeschlossenen Arbeiten bis zum 14 Juni 2010 durchsucht wurden [4]. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT), die Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (nach dem TNM Staging System), deren Studienpopulation mindestens 80 % dieser Patientengruppe enthielt und deren Rückmeldequote für die eingesetzten Fragebögen mindestens 70 % betrug [4]. Untersucht wurde die permanente, interstitielle LDR-Brachytherapie gegenüber der radikalen oder perinealen Prostatektomie (RP) oder der externen Strahlentherapie oder Placebo (keine primäre Therapie, NPT, inklusive Active Surveillance, beobachtendem Abwarten oder anderen Beobachtungsverfahren) [4]. Nicht untersucht wurde die LDR-Brachytherapie gegenüber einer Androgendeprivationstherapie [4]. Als primäre Endpunkte der Übersichtsarbeit wurden das Gesamtüberleben (overall survival=OS), die krankheitsspezifische Mortalität sowie das Metastasen-freie Überleben (MFS) angegeben, als sekundäre Endpunkte wurden eine Vielzahl an Fragebögen zu patientenberichteten Ergebnissen sowie das biochemische Rezidiv-freie Überleben (bRFS) und schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) [4]. Die Autoren schlossen eine RCT (Giberti et al. World Journal of Urology 2009)⁴ ein, die sie mit einem hohen Risiko für Fehler, mit Hilfe des Cochrane Risk of Bias Tools bewerteten [4]. Diese Studie untersuchte 200 Patienten (jeweils 100 pro Gruppe), die zwischen 1999 und 2002 in Italien eingeschlossen wurden,

mit einem mittleren Alter von 65 Jahren (Range 51/56 – 74 Jahre) mit einem Prostatakarzinom (T1c bis T2a), wobei die mittlere Beobachtungsdauer mit 68 Monaten angegeben wurde [4]. Die Interventionsgruppe erhielt dabei eine LDR-Brachytherapie, die Kontrollgruppe eine radikale Prostatektomie (RP) [4]. Für die betrachteten primären Endpunkte wird angegeben, dass diese nicht berichtet wurden, wobei für das Überleben nach fünf Jahren 78 der 85 Patienten der Interventionsgruppe sowie 81 der 89 Patienten der Kontrollgruppe angegeben werden (zu beachten ist hierbei, dass der Bericht in der eingeschlossenen Studie nicht für die ITT Population erfolgte) [4]. Für die untersuchten sekundären Endpunkte wird bei einer Vielzahl der untersuchten Fragebögen angegeben, dass Ergebnisse nicht berichtet wurden [4]. Das biochemische Rezidivfreie Überleben (bRFS) wurde mit einem medianen Follow-up von 5,7 Jahren angegeben (LDR-Brachytherapie vs. RP, n=85 vs. n=89 Patienten, Ereignisse: n=7 (8,2 %) vs. n=8 (9,0 %), Relatives Risiko (RR) 0,92 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,35-2,42); P=0,875) [4]. Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) wurden zu Monat sechs berichtet (LDR-Brachytherapie vs. RP: Harninkontinenz 0/85 (0,0 %) vs. 16/89 (18,0 %); P<0,001; RR 0; Harnwegsreizungen 68/85 (80,0 %) vs. 4/89 (4,5 %); P<0,001; RR 17,80 (95% KI 6,79-46,66); Harnwegsverengungen/Stenosen 2/85 (2,4 %) vs. 6/89 (6,7 %); P=0,221; RR 0,35, 95% KI 0,07-1,68) [4]. In Bezug auf die Lebensqualität wurden Ergebnisse in unterschiedlichen Bereichen berichtet [4]. Details sind in den begleitenden Evidenztabelle zu finden.

Literatur

1. Rodrigues G, Yao X, Loblaw DA, Brundage M, Chin JL: Low-dose rate brachytherapy for patients with low- or intermediate-risk prostate cancer: A systematic review. *Can Urol Assoc J* 2013; 7(11-12): 463-70.
2. Raabe NK, Normann M, Lilleby W: Low-dose-rate brachytherapy for low-grade prostate cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2015; 135(6): 548-52.
3. Zhang P, Qian B, Shi J, Xiao Y: Radical prostatectomy versus brachytherapy for clinically localized prostate cancer on oncological and functional outcomes: A meta-analysis. *Translational andrology and urology* 2020; 9(2): 332-43.
4. Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG, et al.: Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7(7): CD008871.
5. Giberti C, Gallo F, Schenone M, et al.: Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017; 24(2): 8728-33.
6. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E: Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: A prospective study. *World J Urol* 2009; 27(5): 607-12.
7. Jackson WC, Hartman HE, Dess RT, et al.: Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2020; 38(26): JCO1903217.
8. Zhou X, Jiao D, Dou M, et al.: Brachytherapy Combined With or Without Hormone Therapy for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Oncol* 2020; 10: 169.

9. Mantica G, Chierigo F, Suardi N, et al.: Minimally invasive strategies for the treatment of prostate cancer recurrence after radiation therapy: A systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2020: [Epub ahead of print].
10. Callaghan CM, Adams Q, Flynn RT, Wu X, Xu W, Kim Y: Systematic Review of Intensity-Modulated Brachytherapy (IMBT): Static and Dynamic Techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 1 / 105(1): 206–21.
11. Zhang Q, Cheng H, Wang Y, et al.: Different therapeutic regimens in the treatment of metastatic prostate cancer by performing a Bayesian network meta-analysis. *Int J Surg* 2019; 66: 28–36.
12. Kee DLC, Gal J, Falk AT, et al.: Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. Netherlands 2018 Nov.
13. Baydoun A, Traughber B, Morris N, et al.: Outcomes and toxicities in patients treated with definitive focal therapy for primary prostate cancer: Systematic review. *Future Oncol* 2017; 13(7): 649–63.
14. Keyes M, Merrick G, Frank SJ, Grimm P, Zelefsky MJ: American Brachytherapy Society Task Group Report: Use of androgen deprivation therapy with prostate brachytherapy-A systematic literature review. *Brachytherapy* 2017; 16(2): 245–65.
15. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, et al.: Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017; 6 / 72(6): 869–85.
16. Spratt DE, Soni PD, McLaughlin PW, et al.: American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2017; 16(1): 1–12.
17. Chin J, Rumble RB, Kollmeier M, et al.: Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35(15): 1737–43.
18. Trone JC, Espenel S, Rehailia-Blanchard A, et al.: Navigating the highlights of phase III trials: A watchful eye on evidence-based radiotherapy. *Ann Oncol* 2017; 28(11): 2691–7.
19. Philippou Y, Parker RA, Volanis D, Gnanapragasam VJ: Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Meta-Regression Analysis. *Eur Urol Focus* 2016; 2(2): 158–71.
20. Martín-López JE, Rodríguez-López R, Romero-Tabares A, Beltran-Calvo C, Molina-López T, Baena-González V: Quality of life after brachytherapy or robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Arch Esp Urol* 2015; 68(2): 142–51.
21. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al.: Ablative therapy for people with localised prostate cancer: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(49): 1–490.

22. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, et al.: A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(16): 2345-67.
23. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, et al.: Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: A systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *Eur Urol* 2011; 60(5): 881-93.

1.8.6. Irreversible Elektroporation (IRE)

Stand: 20. Oktober 2020, KK

Hinweis:

In ClinicalTrial.gov finden sich 11 Einträge zu IRE und dem Prostatakarzinom, neun klinische Studien und zwei Beobachtungsstudien – keine davon ist als Phase 3 Studie klassifiziert, eine als Phase 2 Studie sowie eine als Phase 1 Studie.¹⁸

Systematischen Literaturrecherche zur S3-LL zum Prostatakarzinom:

Es wurde eine systematische Recherche ohne Einschränkung des Publikationstyps oder der Zeit vorgenommen. Aus insgesamt 217 Treffern konnte eine systematische Übersichtsarbeit [1] eingeschlossen werden. Unter der Verwendung eines Filters für randomisierte kontrollierte Studien fand sich keine Arbeit, die die Einschlusskriterien erfüllte. Die eingeschlossene systematische Übersichtsarbeit erhielt im Rahmen der Bewertung mit dem AMSTAR II Tool die Bewertung „critically low“, da u.a. drei der erfüllbaren fünf kritischen Domänen nicht erfüllt wurden (keine Liste der ausgeschlossenen Volltexte präsentiert, es erfolgte keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien und somit auch keine Berücksichtigung dieser Bewertung bei der Ergebnispräsentation.

Ergänzend wurden die folgenden Arbeiten ermittelt, die nicht die Einschlusskriterien erfüllten und daher ausgeschlossen wurden, aber möglicherweise dennoch von Interesse sein könnten. Diese Artikel wurden weder bewertet noch aufbereitet. Übersichtsartikel: Blazevski et al. BJU Int 2020 [5] IRE (narrativer Überblicksartikel), Karagiannis et al. Curr Urol Rep 2019 [3] IRE bei Prostatakarzinom (Expertenbericht, Überblicksartikel), Lodeizen et al. World J Urol 2019 [7] Ablationen bei der fokalen Behandlung des Prostatakarzinoms (Überblicksartikel), Ganzer et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2018 [11] Technologien zur fokalen Therapie beim Prostatakarzinom (Übersichtsartikel, Statement), Linares-Espinós et al. Minerva Urol Nefrol 2018 [2] Technologien und Techniken zur fokalen Therapie bei Prostatakarzinom (Überblicksartikel), McClure et al. Curr Opin Urol 2017 [4] partielle Ablation beim Prostatakarzinom (Überblicksartikel), Valerio et al. Eur Urol 2017 [6] Technologien der fokalen Ablation (Überblicksartikel), van den Bos 2014 [9] fokale Therapien (internationale Konsensusstudie zu Studiendesigns). Weitere Artikel: Scheltema et al. World J Urol 2018 [10] Lebensqualität unter IRE vs. radikaler Prostatektomie (Propensity Score gematchte Kohorten), Scheltema et al. BMC Cancer 2016 [8] Publikation zu einem Studienprotokoll einer randomisierten kontrollierten Phase 2 Studie (in ClinicalTrial.gov geschätztes Studienende 2025).

Morozov et al. 2020 durchsuchten für Ihre systematische Übersichtsarbeit MEDLINE, das Web of Science sowie Scopus und ergänzend ClinicalTrials.gov nach Publikationen, die Daten zu Ergebnissen in Bezug auf die Irreversible Elektroporation (IRE) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom berichteten, wobei die Zielstellung die Wirksamkeit der Methode war (definiert als negatives Biopsieergebnis in der behandelten Region) [1]. Eingeschlossen wurden 10 Publikationen (n=433 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (Range 19 bis 123 Patienten), die Läsionen waren dabei sichtbar in der MRT und bestätigt durch eine Biopsie, das Alter variierte zwischen 44 und 75 Jahren, n=265 wiesen ein Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko auf, die mittlere Nachbeobachtung lag zwischen sechs und 36 Monaten) [1]. Zudem wurde von

¹⁸ ClinicalTrial.gov (Stand 20.10.2020) https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=irreversible+electroporation&cond=Prostatic+Neoplasms&Search=Clear&age_v=&gndr=&rslt=

sieben andauernden Studien berichtet, unter denen drei als randomisierte Studien der Phase 1/2 klassifiziert wurden [1]. Eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte nicht. Auf eine Präsentation der Ergebnisse aus den Studien wird verzichtet, da keine der eingeschlossenen 10 Studien eine vergleichende Studie mit hinreichender Fallzahlschätzung war.

Literatur

1. Morozov A, Taratkin M, Barret E, et al.: A systematic review of irreversible electroporation in localised prostate cancer treatment. *Andrologia* 2020; e13789.
2. Linares-Espinós E, Carneiro A, Martínez-Salamanca JI, et al.: New technologies and techniques for prostate cancer focal therapy. *Minerva Urol Nefrol* 2018; 70(3): 252-63.
3. Karagiannis A, Varkarakis J: Irreversible Electroporation for the Ablation of Prostate Cancer. *Curr Urol Rep* 2019; 20(10): 63.
4. McClure TD, Margolis DJA, Hu JC: Partial gland ablation in the management of prostate cancer: A review. *Curr Opin Urol* 2017; 27(2): 156-60.
5. Blazeovski A, Scheltema MJ, Amin A, Thompson JE, Lawrentschuk N, Stricker PD: Irreversible electroporation (IRE): A narrative review of the development of IRE from the laboratory to a prostate cancer treatment. *BJU Int* 2020; 125(3): 369-78.
6. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al.: New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017; 71(1): 17-34.
7. Lodeizen O, Bruin M de, Eggener S, et al.: Ablation energies for focal treatment of prostate cancer. *World J Urol* 2019; 37(3): 409-18.
8. Scheltema MJV, van den Bos W, Bruin DM de, et al.: Focal vs extended ablation in localized prostate cancer with irreversible electroporation; a multi-center randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2016; 16: 299.
9. van den Bos W, Muller BG, Ahmed H, et al.: Focal therapy in prostate cancer: International multidisciplinary consensus on trial design. *Eur Urol* 2014; 65(6): 1078-83.
10. Scheltema MJ, Chang JI, Böhm M, et al.: Pair-matched patient-reported quality of life and early oncological control following focal irreversible electroporation versus robot-assisted radical prostatectomy. *World J Urol* 2018; 36(9): 1383-9.
11. Ganzer R, Arthanareeswaran VKA, Ahmed HU, et al.: Which technology to select for primary focal treatment of prostate cancer?-European Section of Urotechnology (ESUT) position statement. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21(2): 175-86.

1.8.7. Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid sowie Abirateron

Stand: 14. August 2020, + Aktualisierung 01.10.2020, KK

Hinweise:

Abirateron wurde in Europa erstmalig 2011 zugelassen in Kombination mit Prednison/Prednisolon zur Behandlung des metastasierten, kastrations-resistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) mit einer Progression unter oder nach einer Docetaxel-basierten Chemotherapie (Studiengrundlage: COU-AA-301).¹⁹ Die Zulassung wurde 2012 erweitert für Abirateron in Kombination mit Prednison/Prednisolon für Patienten mit mCRPC ohne oder mit milder Symptomatik nach Versagen einer Androgendeprivationstherapie (ADT) bei noch nicht vorliegender Indikation für eine Chemotherapie (Studiengrundlage: COU-AA-302). 2017 lag weltweit, mit unterschiedlichem Wortlaut der Indikation, eine empfohlene Anwendung für Abirateron + Prednison/Prednisolon in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) für die Behandlung des neu-diagnostizierten, hoch-risiko-metastasierten, hormon-sensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) vor (Studiengrundlage: LATITUDE).

Enzalutamid wurde 2013 erstmalig in Europa zugelassen. Indikationen nach unterschiedlichen Zulassungsverfahren sind die Behandlung von nicht-metastasiertem kastrations-resistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) (2019, Studiengrundlage: MDV3100-14 (PROSPER), unterstützt durch Daten einer Phase 2 Studie MDV3100-09 (STRIVE)), von metastasiertem kastrations-resistenten Prostatakarzinom (mCRPC) mit keiner oder milder Symptomatik nach Versagen einer Androgendeprivationstherapie (ADT) bei noch nicht vorliegender Indikation für eine Chemotherapie (2014, Studiengrundlage: MDV3100-03 (PREVAIL)) sowie bei mCRPC mit Progression und/oder nach einer Docetaxel Therapie (2013, Studiengrundlage: CRPC2 (AFFIRM)).²⁰ Eine Interimanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben (overall survival (OS)) sollte bis Januar 2020 aus einer Postauthorisation efficacy study (PAES) an die Zulassungsbehörde übergeben werden (Studiengrundlage: MDV3100-14 (PROSPER) sowie bis Dezember 2023 der finale Studienreport, insbesondere zum Langzeiteffekt auf OS und andere relevante sekundäre Endpunkte bei hoch-risiko-nmCRPC („high-risk of developing metastatic disease (PSA doubling time ≤ 10 months and PSA levels ≥ 2 ng/mL“).

Apalutamid hat 2018/2019 in Europa eine Zulassung zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrations-resistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) mit einem hohen Risiko für Metastasierung erhalten.²¹ Bis Juni 2023 sind weiteren Ergebnisse, insbesondere zum Endpunkt Gesamtüberleben (overall survival (OS)) einer Postauthorisation efficacy study (PAES) an die Zulassungsbehörde zu übergeben (Studiengrundlage: ARN-509-003 (SPARTAN)). Zudem besteht seit 2019/2020 eine erweiterte Zulassung für die Behandlung des metastasierten hormon-sensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination

¹⁹ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report EMA/816845/2017. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga>.

²⁰ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. EMA/CHMP/383457/2013, Assessment report EMA/CHMP/607459/2014 and Assessment report. EMA/41918/2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>.

²¹ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report EMA/879617/2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>.

mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) (Studiengrundlage: 56021927PCR3002 (TITAN)).²²

Darolutamid erhielt 2020 ebenfalls die Zulassung in Europa für die Behandlung des nicht-metastasierten kastrations-resistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) mit einem hohen Risiko für Metastasierung.²³ Bis Juni 2020 sind hier die finalen Ergebnisse der Studie einzureichen (Studiengrundlage: ARAMIS 17712).

hormon-sensitiv (HS) = kastrations-sensitiv (CS) bzw. Fehlen einer Evidenz einer kastrations-Resistenz²⁴; kastrations-resistent (CR)²⁵

Hinweis: Für Wirksamkeitsnachweise und damit einhergehende Wirksamkeits-Sicherheitsabwägungen nur randomisierte, kontrollierte Studien der Phase 3 als Standard. Für Sicherheitsaspekte nach der Zulassung Auflagen der Zulassungsbehörde beachten. Ggf. Phase IV Studien relevant.

Systematischen Literaturrecherche zu Abirateron, Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid:

Die angestrebte Recherche zielte für Abirateron auf Studien ab 2017 (Update-Recherche) bei metastasiertem, hormon-naiven Prostatakarzinom (mPC hormon-naiv). Enzalutamid wurde ebenfalls in der letzten Auflage der Leitlinie (5.1) bearbeitet. Für Apalutamid und Darolutamid erfolgte die Recherche zum ersten Mal. Die systematische Recherche wurde am 08. Juni 2020 in den Datenbanken MEDLINE sowie der Cochrane Library umgesetzt.

Aus insgesamt 1.050 Treffern der systematischen Recherche wurden im Title-Abstract-Screening 18 Netzwerkmetaanalysen identifiziert (Tabelle 8) [1–18], keine systematische Übersichtsarbeit, die die Einschlusskriterien erfüllte, aber ein Protokoll eines Cochrane-Reviews, zu dem zum Zeitpunkt der Recherche noch keine Ergebnispublikation vorlag [19]. Zudem wurden 55 Studien identifiziert, aus denen die in **Tabelle 6** aufgeführten randomisierten kontrollierten Phase 3 Studien mit publizierten Ergebnissen hervorgingen (grau hinterlegt in der Tabelle: Einschluss noch ungewiss, Grund: Studiendesign/Thema). Zusätzliche Publikationen sind in den Fußnoten entsprechend

²² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report EMA/CHMP/3945/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>.

²³ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. EMA/84124/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>.

²⁴ "Hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) is defined as the absence of evidence of castration resistance, defined as prostate cancer that progresses despite castrate levels of testosterone while on treatment with a luteinizing-hormone releasing hormone analogue (LHRHa), or following bilateral orchiectomy (J Clin Oncol. 2008;26:1148–59)." CHMP. Assessment report EMA/CHMP/3945/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>.

²⁵ "Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is defined as prostate cancer that progresses despite castrate levels of testosterone while on treatment with a luteinizing-hormone releasing hormone analogue (LHRHa), or following bilateral orchiectomy. This disease was previously known as hormone-refractory prostate cancer until research demonstrated that the majority of these resistant cancers overexpress the AR and may remain sensitive to more potent hormonal agents than those approved at the time (e.g., first generation antiandrogens such as flutamide or bicalutamide) [Chen et al, 2004]." CHMP. Assessment report. EMA/41918/2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>.

gekennzeichnet. Es handelt sich hier u.a. um Subgruppen- (stratifizierte-), Post-hoc- oder Interimanalysen. Eine Auswahl und Priorisierung der ergänzenden relevanten Studien für die Evidenzaufbereitung soll gegebenenfalls noch erfolgen. Die Netzwerkmetaanalysen wurden aus methodischen Gründen zunächst ausgeschlossen, aber in **Tabelle 8** zur Information zur Verfügung gestellt. Zudem wurden am 01. Oktober 2020 zwei weitere Studien selektiv aus der Arbeitsgruppe ergänzt, die im September 2020 publiziert wurden [20, 21]. Die Studien wären auch mit der systematischen Recherche gefunden worden.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte mit Hilfe des Cochrane Risk of Bias Tools, wobei die Bewertung der Domänen „selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias and other bias if applicable“ in den Evidenztabelle dargestellt ist. Die Evidenzaufbereitung erfolgte dabei studienbezogen, so dass mehrere Publikationen zu einer Studie in einer Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 6 Randomisierte kontrollierte Studien der Recherche

Substance	Studie (Year)	Intervention	Control	Disease	Comment
Abiraterone	LATITUDE (2017) [22, 23] ²⁶ NCT01715285	ADT+ APP	ADT+ placebo	mHSPC	placebo controlled, phase 3
Abiraterone	STAMPEDE (2017) [35] ²⁷ NCT00268476, (MRC PR08)	ADT+ APP(+ radiotherapy)	ADT(+ radiotherapy)	(n)mPC	randomized, controlled, phase 2-3, multigroup, multi-stage platform design
Radium-223 (reference, search Ra223)	ERA 223 (2019) [37] ²⁸ NCT02043678	APP + radium-223	APP + placebo	mCRPC	randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3

²⁶ Zusätzliche Publikationen zu LATITUDE aus der Recherche seit 2017: [24–28]; post-hoc Analysen (LATITUDE and STAMPEDE) [29], (COU-AA-301 and CA184-043) [30], Publikationen zu COU-AA-302 aus der Recherche seit 2017: [31–33]; weitere: (China, Malaysia, Thailand, Russland; NCT01591122) [34];

Hinweis: PEACE-1 (ADT, docetaxel, APP, radiotherapy) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01957436> (2032)

²⁷ Zusätzliche Publikationen zu STAMPEDE aus der Recherche seit 2017: [36]

²⁸ Zusätzliche Publikationen zu ERA 223: [38]

Substance	Studie (Year)	Intervention	Control		Disease	Comment
Apalutamide	SPARTAN (2018) [20, 39-41] NCT01946204	ADT+ apalutamide	ADT+ cebo	pla-	nmCRPC	randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled, phase 3, ongoing
Apalutamide	TITAN (2019) [42, 43] NCT02489318	ADT+ apalutamide	ADT+ cebo	pla-	mHSPC	randomised (1:1), double-blind, placebo-controlled, phase 3
Darolutamide	ARAMIS (2019) [44] ²⁹ NCT02200614	ADT+ darolutamid	ADT+ cebo	pla-	nmCRPC	randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3
Enzalutamide	AFFIRM (2012) [45] ³⁰ NCT00974311	enzalutamide after chemotherapy	placebo after chemotherapy	af-	mCRPC (after chemotherapy)	randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3
Enzalutamide	ARCHES (2019) [55] ³¹ NCT02677896	ADT+ enzalutamide	ADT+ cebo	pla-	mHSPC	double-blind, stratified by disease volume and prior docetaxel therapy, phase 3
Enzalutamide	PROSPER (2019) [57-59] NCT02003924	ADT+ enzalutamide	ADT+ cebo	pla-	nmCRPC (PSA doubling time ≤ 10 months)	randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled, phase 3, ongoing

²⁹ Hinweis: ARASENS (darolutamide + docetaxel) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799602> (ongoing; 2022)

³⁰ Zusätzliche Publikationen zu AFFIRM aus der Recherche: [46-52]; post-hoc analysis (AFFIRM and PREVAIL) [53, 54]

³¹ Zusätzliche Publikationen zu ARCHES: [56]

Substance	Studie (Year)	Intervention	Control	Disease	Comment
Enzalutamide	PREVAIL (2014,2019) [60, 61] ³² NCT01212991	enzalutamide	placebo	mCRPC (chemotherapy-naïve)	randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational, phase 3
Enzalutamide	ENZAMET (2019) [74] NCT02446405	enzalutamide	standard of care (bicalutamide, nilutamide, or flutamide)	mHSPC	randomized, open-label, phase 3
Enzalutamide	PLATO (2018) [75] NCT01995513	abiraterone + enzalutamide	abiraterone	mCRPC (PSA)	randomized, double-blind, consecutive periods of open-label treatment, phase 4
Carbitaxel	CARD (2019) [76] NCT02485691	carbitaxel + prednison	APP or enzalutamide	mCRPC (after docetaxel)	randomized, open-label, phase 4

ADT = androgen deprivation therapy, APP = abiraterone + prednisone/prednisolone, CR = castration-resistant, HS = hormone-sensitive, nm = non-metastatic, m = metastatic, PC = prostate cancer, PSA = prostate-specific antigen

Die Ergebnisse aus den in **Tabelle 6** dargestellten Studien (Ausnahme grau hinterlegte) sind nachfolgend sowie in den begleitenden Evidenztabelle dargestellt. Eine Übersicht zu den (primären) Wirksamkeitsendpunkten findet sich in **Tabelle 7**.

Ergänzende Evidenz zu Abirateron (seit 2017)

Aus der Recherche wurden im Update-Zeitraum für Abirateron zwei Publikationen zu einer Studie (LATITUDE) eingeschlossen [22, 23]. Weitere Publikationen zu LATITUDE sowie zu Abirateron im Zeitraum ab 2017 sind in **Tabelle 6** sowie den ergänzenden Fußnoten aufgeführt. Die Risk of Bias Bewertung ergab für LATITUDE in den bewerteten Domänen ein geringes Risiko, mit Ausnahme der Kategorie „other bias“, in der anzumerken ist, dass das Studiendesign unter Einfluss des Sponsors entwickelt wurde. Die Auswertung erfolgte ebenfalls beim Sponsor. Dies führte zu einer Kategorisierung „high“ in dieser Domäne.

Bei LATITUDE handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, in die zwischen Februar 2013 und Dezember 2014 insgesamt 1.199 Patienten aus Asien, Europa, Kanada sowie Latein-Amerika mit eingeschlossen wurden – 597 in die Interventionsgruppe (mittleres Alter 67,5 Jahre (Standardabweichung (SD) 8,5) sowie 602 in die Kontrollgruppe (mittleres Alter 66,8 Jahre (SD 8,7)

³² Zusätzliche Publikationen zu PREVAIL aus der Recherche: [62–73]

[22, 23]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten ergänzend zur Androgendeprivationstherapie (ADT) Abirateron und Prednison, Patienten der Kontrollgruppe ergänzend zu ADT duale Placebos [22, 23]. Eingeschlossen wurden Patienten mit neu diagnostiziertem, pathologisch bestätigten, metastasierten, kastrations-sensitivem Prostatakarzinom (mHSPC, high risk), die mindestens 18 Jahre alt waren, einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status-Score zwischen 0 und 2 und mindestens zwei von drei Risikofaktoren aufwiesen (Gleason Score von 8 oder höher, mindestens drei Knochenläsionen, messbare viszerale Metastasen), wobei der ECOG Status sowie das Vorhandensein von viszeralen Metastasen als Stratifizierungsmerkmale dienten [22, 23]. Ausgeschlossen wurden Patienten, die zuvor eine Chemotherapie, eine Strahlentherapie oder einen operativen Eingriff zur Behandlung eines metastasierten Prostatakarzinoms erhielten, mit Ausnahme einer Androgendeprivationstherapie mit Luteinisierenden Hormon Releasing Hormon-Analoga von weniger als drei Monaten, einer Orchiektomie oder palliativer Strahlentherapie beziehungsweise palliativen operativen Eingriffen zur symptomatischen Behandlung [22, 23]. Als primärer Endpunkt wurden das Gesamtüberleben (overall survival (OS)) sowie radiographisches, progressionsfreies Überleben (radiographic progression-free survival (rPFS)) betrachtet [22, 23]. Die Auswertung erfolgte im Rahmen einer ersten Interimanalyse im Oktober 2016, aus deren Ergebnissen eine Entblindung sowie eine Protokollanpassung zu einer offenen Verlängerungsphase der Studie mit der Möglichkeit eines Wechsels der Behandlungsgruppe im Februar 2017 resultierte [22, 23]. Bei der Endauswertung ist der Wechsel von Patienten der Kontrollgruppe in die Interventionsgruppe nach der Entblindung (cross-over, n=72) zu berücksichtigen [22, 23]. Die Endauswertung erfolgte zum 15. August 2018 [23]. Dabei wurden nach einer medianen Nachverfolgung von 51,8 Monaten (Interquartilsabstand (IQR) 47,2-57,0 Monate) insgesamt 618 Todesfälle der 1.199 eingeschlossenen Patienten berichtet; 275 (46 %) in der Interventionsgruppe sowie 343 (57 %) in der Kontrollgruppe [23]. Das mediane Überleben betrug in der Interventionsgruppe 53,3 (95 % Konfidenzintervall (KI) 48,2-nicht erreicht) Monate sowie in der Kontrollgruppe 36,5 (95 % KI 33,5-40,0) Monate (Hazard Ratio (HR) 0,66 (95 % KI 0,56-0,78), $p < 0,0001$) [23]. Die Auswertung des rPFS erfolgte nur zur ersten Interimanalyse (rPFS 33,0 Monate in der Interventionsgruppe vs. 14,8 Monate in der Kontrollgruppe beziehungsweise n=239 vs. n=354 (HR 0,47 (95 % KI 0,39-0,55), $p < 0,001$), aber nicht im Rahmen der Endauswertung, da der Wechsel in die Interventionsgruppe nicht als Ereignis berücksichtigt wurde [22, 23]. Als unerwünschte Wirkungen (adverse events (AE)) werden zur Endauswertung 569 (95 %) Fälle in der Interventionsgruppe (IG) gegenüber 561 (93 %) in der Kontrollgruppe (KG) sowie 44 (71 %) in der cross-over-Gruppe berichtet, darunter n(IG) = 403 (68 %) vs. n(KG) = 299 (50 %) sowie n(cross-over) = 14 (19 %) AE des Grades 3-4 [23]. Schwerwiegende AE werden mit n(IG) = 192 (32 %), n(KG) = 151 (25 %) sowie n(cross-over) = 4 (6 %) angegeben [23]. In 38 (6 %) der Fälle der Interventionsgruppe, 25 (4 %) der Kontrollgruppe und 2 (3 %) der cross-over-Gruppe führten AE zum Tod [23]. Am häufigsten werden Bluthochdruck (n(IG) = 125 (21 %) vs. n(KG) = 60 (10 %) vs. n(cross-over) = 3 (4 %)), Rückenschmerz (n(IG) = 123 (21 %) vs. n(KG) = 128 (21 %) vs. n(cross-over) = 5 (7 %)) sowie Hypokaliämie (n(IG) = 70 (12 %) vs. n(KG) = 10 (2 %) vs. n(cross-over) = 2 (3 %)) als AE angegeben (siehe auch Table 2 in der Publikation) [23].

Evidenz zu Apalutamid

Für Apalutamid konnten im Rahmen der systematischen Recherche drei beziehungsweise vier Publikationen zu einer Studie (SPARTAN) mit Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrations-resistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) eingeschlossen werden [20, 39-41]. Die Risk of Bias Bewertung ergab für SPARTAN in den bewerteten Domänen ein geringes Risiko, mit der Ausnahme der Domäne „other bias“, in der anzumerken ist,

dass der Sponsor Einfluss auf das Studiendesign hatte und weitere Interessenkonflikte angegeben wurden. Dies führte zu einer Kategorisierung „high“ in dieser Domäne. Zudem ist in Bezug auf die Baseline-Charakteristika auf die angegebene Altersspanne der eingeschlossenen Patienten hinzuweisen, die bei einem medianen Alter von 74 Jahren in beiden Gruppen bei 48 bis 94 in der Interventions- sowie bei 52 bis 97 Jahren in der Kontrollgruppe lag [39]. Zudem wurden zwei Publikationen zu einer weiteren Studie (TITAN) eingeschlossen [42, 43]. Die Risk of Bias Bewertung ergab für TITAN in fast allen bewerteten Domänen ein geringes Risiko, mit Ausnahme einer Teil-Domäne zum Attrition Bias, in der es die Bewertung „unclear“ gab sowie in der Domäne „other bias“, in der die Bewertung „high“ erfolgte. Dabei ist anzumerken, dass der Sponsor Einfluss auf das Design der Studie hatte und zudem zwar eine ITT-Analyse beschrieben wird, allerdings auch angemerkt ist, dass ein Patient der Interventionsgruppe keine Studienmedikation erhielt, insgesamt 45 Patienten die Einwilligung in die Studie zurückzogen, wobei eine Nachverfolgung des primären sowie der sekundären Endpunkte erfolgte (es wird kein „missing“ angegeben), allerdings im Text zusätzlich beschrieben ist, dass 39 Patienten als „Lost-to-Follow-up“ zu bewerten sind, wobei diese nicht gekennzeichnet wurden, ebenso wenig der Umgang mit möglicherweise fehlenden Daten [42].

Bei SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, in die zwischen Oktober 2013 sowie Dezember 2016 insgesamt 1.207 Patienten aus Asien, Europa und Nord-Amerika eingeschlossen wurden – 806 Patienten in die Interventionsgruppe (medianes Alter 74, Range 48-94) sowie 401 Patienten in die Kontrollgruppe (medianes Alter 74, Range 52-97) [39]. Sechs Patienten, jeweils drei pro Gruppe, haben keine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten, bei zwei Patienten (einem je Gruppe) wird ein Lost-to-Follow-up angegeben [39]. Betrachtet wurden Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem, nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC, high risk), die 18 Jahre oder älter waren, ein hohes Risiko für eine Metastasenbildung hatten (definiert als Prostata-spezifisches Antigen (PSA) Verdopplungs-Zeit von 10 Monaten oder weniger während einer Androgendeprivationstherapie (ADT)), klassifiziert als N0 oder mit malignen Lymphknoten im Beckenbereich, die nicht größer als 2 cm waren (N1, „located below the aortic bifurcation“) [39]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten Apalutamid ergänzend zur ADT, Patienten der Kontrollgruppe Placebo ergänzend zur ADT [39]. Primärer Endpunkt war metastasen-freies Überleben (MFS), definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten Detektion einer entfernten Metastase in der Bildgebung oder Tod; als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zur Metastasenbildung im Knochen oder Weichgewebe, das progressionsfreie Überleben (PFS), die Zeit bis zur symptomatischen Progression, das Gesamtüberleben (OS) sowie die Zeit bis zur Initiation einer Chemotherapie betrachtet [39]. Im Studienprotokoll werden weitere explorative Analysen angegeben, unter anderem die der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) [39]. Die Studie wurde nach der ersten Interimanalyse (Cut-off 19.05.2017) im Juli 2017 entblindet, danach wechselten 76 Patienten der Kontrollgruppe in die Interventionsgruppe (cross-over) [39]. Zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse (mediane Nachverfolgung 20,3 (Interquartilsrange (IQR) 14,8-26,6) Monate) wurden 10 (1,2 %) Todesfälle in der Interventionsgruppe sowie einen (0,3 %) Todesfall in der Kontrollgruppe dokumentiert [39]. Eine zweite Interimanalyse im Jahr 2019 (mediane Nachverfolgung 41 Monate) dokumentierte 178 (22 %) Todesfälle in der Interventionsgruppe sowie 107 (27 %) in der Kontrollgruppe [41]. Für den primären Endpunkt MFS werden 2017 40,5 Monate gegenüber 16,2 Monaten im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe berichtet (Hazard Ratio (HR) 0,28 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,23-0,35), $P < 0,001$) [39]. Für unerwünschte Wirkungen (adverse events (AE)) werden im Rahmen der zweiten Interimanalyse 2019 781 (97,3 %) für die Interventionsgruppe, 373 (93,7 %) für die Kontrollgruppe sowie 65 (85,5 %) für die Cross-over-Gruppe berichtet, wobei

entsprechend 426 (53,1 %), 146 (36,7 %) sowie 24 (31,6 %) auf AE des Grades 3-4 fallen und entsprechend 269 (33,5 %), 99 (24,9 %) sowie 12 (15,8 %) als schwerwiegende AE klassifiziert wurden [41]. Für 17 (2,1 %) der AE in der Interventionsgruppe, 2 (0,5 %) der Kontrollgruppe sowie 2 (2,6 %) der Cross-over-Gruppe wird eine Todesfolge beschrieben [41]. Unter den häufigsten AE zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse finden sich Erschöpfung (Fatigue) (n(I)=244 (30,4 %) vs. n(C)=84 (21,1 %)), Bluthochdruck (n(I)=199 (24,8 %) vs. n(C)=79 (19,8 %)), Hautausschläge (n(I)=191 (23,8 %) vs. n(C)=22 (5,5 %)), Diarrhöe (n(I)=163 (20,3 %) vs. 60 (15,1 %)) sowie Übelkeit (n(I)=145 (18,1 %) vs. n(C)=63 (15,8 %)) [39]. Zudem werden u.a. Gewichtsverlust (n(I)=129 (16,1 %) vs. n(C)=25 (6,3 %)), Stürze (n(I)=125 (15,6 %) vs. n(C)=36 (9,0 %)) und Frakturen (n(I)=94 (11,7 %) vs. n(C)=26 (6,5 %)) beschrieben [39]. Das Gesamtüberleben, angegeben als sekundärer Endpunkt, wurde in der zweiten Interimanalyse untersucht, wobei für die Interventionsgruppe 178 Patienten und für die Kontrollgruppe 107 Patienten dokumentiert wurden (HR 0,75 (95 % KI 0,59-0,96), P=0,0197) und angegeben wird, dass eine statistische Signifikanz unter den vordefinierten Bedingungen hier nicht erreicht werden konnte [41]. Zur Auswertungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) wurden viele Darstellungen gewählt, es ist allerdings anzumerken, dass HRQOL nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen war und im Studienprotokoll beschrieben wird, dass die Auswertung teilweise qualitativ erfolgte [39, 40]. In der finalen Analyse (3. Analyse, klinischer Cut-off 01. Februar 2020) wird von 237 der ursprünglich in die Interventionsgruppe randomisierten Patienten und 46 (61%) der 76 Cross-over Patienten berichtet, dass sie weiterhin Apalutamid erhielten [20]. Zu diesem Zeitpunkt wurden für die Interventionsgruppe 274 Todesfälle angegeben, gegenüber 154 Todesfällen in der Kontrollgruppe [20]. Die mediane Nachbeobachtungszeit wurde mit 52 Monaten berichtet, die mediane Behandlungsdauer mit 32,9 Monaten (0,1 – 74,5 Monate) für die Interventionsgruppe, 11,5 Monaten (0,1 – 37,2 Monaten) für die Kontrollgruppe sowie 26,1 (1,0 – 28,9 Monaten) für die Cross-over Gruppe [20]. Für AE wurden 781 (97 %) für die Interventionsgruppe, 373 (94 %) für die Kontrollgruppe sowie 68 (89 %) für die Cross-over Gruppe angegeben – 449 (56 %) vs. 145 (36 %) vs. 29 (38 %) AE des Grades 3-4 sowie 290 (36 %) vs. 99 (25 %) vs. 19 (25 %) schwerwiegende AE [20]. Für 120 (15 %) der AE in der Interventionsgruppe, 29 (7,3 %) in der Kontrollgruppe und 8 (11 %) in der Cross-over Gruppe wurde ein Therapieabbruch berichtet [20]. In der Interventionsgruppe wurde für 24 (3,0 %) der AE, in der Kontrollgruppe für 2 (0,5 %) der AE sowie in der Cross-over Gruppe für 2 (2,6 %) der AE eine Todesfolge angegeben [20].

Bei TITAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, in welche zwischen Dezember 2015 und Juli 2017 insgesamt 1.052 Patienten eingeschlossen wurden – 525 Patienten (medianes Alter 69 (Range 45-94 Jahre) in die Interventions- und 527 Patienten (medianes Alter 68 (Range 43-90 Jahre) in die Kontrollgruppe [42, 43]. Wie bereits weiter oben beschrieben, erhielt ein Patient der Interventionsgruppe keine Behandlung im Rahmen der Studie, 45 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurück, wurden aber nachverfolgt und 39 Patienten wurden als „Lost-to-Follow-up“ klassifiziert [42]. Betrachtet wurden Patienten mit dokumentiertem, metastasierten, kastations-sensitiven Prostatakarzinom (mHSPC), die mindestens eine Läsion im Knochenscan aufwiesen, mit oder ohne viszerale oder Lymphknotenbeteiligung sowie einem ECOG Performance Status von 0 oder 1 [42]. Eine vorherige Behandlung war eingeschränkt auf Docetaxel (mit maximal sechs Zyklen und keiner bekannten Progression vor der Randomisierung), einer Andogendeprivationstherapie von nicht mehr als sechs Monaten zur Behandlung des mHSPC, einer Strahlentherapie oder operativen Eingriff zur symptomatischen Behandlung [42]. Andere lokale Behandlungen mussten mindestens ein Jahr vor der Randomisierung abgeschlossen

sein [42]. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit schwerer Angina Pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, thromboembolischen Ereignissen oder ventrikulären Arrhythmien [42]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten Apalutamid ergänzend zur ADT, Patienten der Kontrollgruppe Placebo ergänzend zur ADT [42]. Primäre Endpunkte waren radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) sowie Gesamtüberleben (OS), als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zu einer Chemotherapie, die Zeit bis zu einer Verschlimmerung von Schmerz, die Zeit bis zur Langzeitanwendung von Opioiden sowie die Zeit bis zu skelettassoziierten Ereignissen benannt [42]. Die erste Interimanalyse erfolgte im Jahr 2018 (Cut-off: 23.11.2018) mit einer medianen Beobachtungszeit von 22,7 Monaten (IQR 19,4-25,8), wobei 200 Todesfälle berichtet werden – 83 in der Interventionsgruppe sowie 117 in der Kontrollgruppe [42]. Für den ersten primären Endpunkt (rPFS) werden 134 Fälle in der Interventions- und 231 Fälle in der Kontrollgruppe berichtet, wobei zu Monat 24 68,2 % (95 % KI 62,9-72,9) für die Interventionsgruppe und 47,5 % (95 % KI 42,1-52,8) angegeben werden (HR 0,48 (95 % KI 0,39-0,60) $P < 0,001$) [42]. Für den zweiten primären Endpunkt (OS) werden zu Monat 24 für die Interventionsgruppe 82,4 % (95 % KI 78,4-85,8) vs. 73,5 % (95 % KI 68,7-77,8) berichtet (HR 0,67 (95 % KI 0,51-0,89), $P = 0,005$) [42]. Für unerwünschte Wirkungen (AE) werden 507 Fälle (96,8 %) in der Interventionsgruppe sowie 506 Fälle (96,6 %) in der Kontrollgruppe berichtet, darunter entsprechend 221 (42,2 %) vs. 215 (40,8 %) AE des Grades 3-4 sowie entsprechend 104 (19,8 %) vs. 107 (20,3 %) schwerwiegende AE [42]. Zum Tode führten 10 (1,9 %) AE in der Interventionsgruppe sowie 16 (3,0 %) in der Kontrollgruppe [42]. Am häufigsten berichtet werden Hautausschlag ($n(I) = 142$ (27,1 %) vs. $n(C) = 45$ (8,5%)), Hitzewallungen ($n(I) = 119$ (22,7 %) vs. $n(C) = 86$ (16,3%)), Fatigue ($n(I) = 103$ (19,7 %) vs. $n(C) = 88$ (16,7%)), Bluthochdruck ($n(I) = 93$ (17,7 %) vs. $n(C) = 82$ (15,6%)), Rückenschmerz ($n(I) = 91$ (17,4 %) vs. $n(C) = 102$ (19,4%)) sowie Arthralgie ($n(I) = 91$ (17,4 %) vs. $n(C) = 78$ (14,8%)) [42]. Zur Auswertungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) wurden viele Darstellungen gewählt, es ist allerdings anzumerken, dass HRQOL insgesamt nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen war, der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zu einer Verschlimmerung von Schmerz“ für diese Auswertung u.a. herangezogen wurde (NE vs. NE, HR 0,83 (95 % KI 0,65-1,05), $P = 0,12$; NE=eine Schätzung war nicht möglich) [42, 43].

Evidenz zu Darolutamid

Für Darolutamid konnten im Rahmen der systematischen Recherche eine beziehungsweise zwei Publikationen zu einer Studie (ARAMIS) mit Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrations-resistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) eingeschlossen werden [21, 44]. Die Risk of Bias Bewertung ergab für ARAMIS in den bewerteten Domänen ein geringes Risiko, mit Ausnahme einer Teil-Domäne zum Attrition Bias, in der es die Bewertung „unclear“ gab sowie der Domäne „other bias“, in der eine Bewertung zu „high“ erfolgte. Hier ist anzumerken, dass der Sponsor Einfluss auf das Studiendesign, die Analyse sowie Interpretation hatte und berichtet wird, dass zwar eine ITT-Analyse vorgenommen wurde, allerdings ein Patient der Interventionsgruppe keine Studienmedikation erhielt sowie 174 Patienten der Interventionsgruppe und 163 Patienten der Kontrollgruppe als „Lost-to-Follow-up“ gekennzeichnet wurden, allerdings keine Angaben dazu gemacht wurden, wie dies in der statistischen Analyse berücksichtigt wurde. Zudem ist in den Baseline-Charakteristika zu berücksichtigen, dass für 163 (17 %) der Patienten der Interventionsgruppe und 158 (29 %) der Kontrollgruppe die „presence of lymph nodes on central imaging review“ berichtet wird [44].

Bei ARAMIS handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, die zwischen September 2014 und März 2018 insgesamt 1.509 Patienten (Intervention $n = 955$, medianes Alter 74 (Range 48-95) vs. Kontrolle

n=554, medianes Alter 74 (Range 50-92)) mit nicht-metastasiertem, histologisch oder zytologisch bestätigten, kastrations-resistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) einschloss [44]. Die Patienten waren 18 Jahre oder älter, hatten ein Serumtestosteronspiegel von < 1,7 nmol/l, einen ECOG Performance Status von 0 oder 1, einen Baseline PSA Wert von mindestens 2 ng/ml sowie eine PSA Verdopplungszeit von 10 Monaten oder weniger [44]. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit detektierbaren Metastasen oder einer Metastase in der Vergangenheit, einer vorherigen Behandlung mit einem Androgenrezeptorantagonisten der zweiten Generation (wie Enzalutamid oder Apalutamid), einem CYP17-Enzyminhibitor (wie Abirateron) oder oralem Ketoconazol, Östrogenen oder 5-Alpha-Reduktaseinhibitoren (wie Finasterid), Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid, Cyproteronacetat oder einer vorherigen Chemo-, Immun- oder Strahlentherapie [44]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten Darolutamid als Ergänzung zu einer Androgendeprivationstherapie (ADT), Patienten der Kontrollgruppe ADT und Placebo [44]. Der primäre Endpunkt war metastasenfreies Überleben (MFS) [44]. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zu einer Verschlimmerung von Schmerzen, die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen, die das Skelett betreffen sowie die Zeit bis zum Einsatz einer Chemotherapie untersucht [44]. Die erste Interimanalyse erfolgte am 2018 (Cut-off 03.09.2018) [44]. Zu diesem Zeitpunkt lag die mediane Behandlungsdauer in der Interventionsgruppe bei 14,8 Monaten, in der Kontrollgruppe bei 11,0 Monaten und die mediane Nachverfolgungszeit bei insgesamt 17,9 Monaten [44]. Es werden 136 Todesfälle berichtet – 78 in der Interventions- und 58 in der Kontrollgruppe [44]. Für den primären Endpunkt (MFS), der bei 437 Fällen berichtet wird, werden 40,4 Monate (95 % Konfidenzintervall (KI) 34,3-nicht erreicht) für die Interventionsgruppe angegeben und 18,4 (95 % KI 15,5 – 22,3) in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio (HR) 0,41 (95 % KI 0,34 – 0,50), P<0,001) [44]. Für unerwünschte Wirkungen (AE) werden 794 (83,2 %) für die Interventionsgruppe sowie 426 (76,9 %) für die Kontrollgruppe berichtet, darunter 236 (24,7 %) vs. 108 (19,5 %) AE des Grades 3-4 und 237 (24,8) vs. 11 (20,0 %) schwerwiegende AE [44]. In der Interventionsgruppe führten 85 (8,9 %) zu einem Therapieabbruch, in der Kontrollgruppe 48 (8,7 %) [44]. Der Tod wird für einen Fall in der Interventions- sowie für zwei Fälle in der Kontrollgruppe als Folge für AE angegeben [44]. Am häufigsten werden Fatigue (n(I)=115 (12,1 %) vs. n(C)=48 (8,7 %)), Rückenschmerz (n(I)=84 (8,8 %) vs. n(C)=50 (9,0 %)) sowie Arthralgie (n(I)=77 (8,1 %) vs. n(C)=51 (9,2 %)) berichtet [44]. Zudem als relevant angegeben werden u.a. Frakturen des Knochens (n(I)=40 (4,2 %) vs. n(C)=20 (3,6 %)), Stürze (n(I)=40 (4,2 %) vs. n(C)=26 (4,7 %)), Hautausschlag (n(I)=28 (2,9 %) vs. 5 (0,9 %)) sowie Gewichtsverlust (n(I)=34 (3,6 %) vs. n(C)=12 (2,2 %)) [44]. Für das mediane Gesamtüberleben (OS in Monaten (95 % KI)) als sekundären Endpunkt werden nicht erreicht (44,5-nicht erreicht) vs. nicht erreicht (nicht erreicht-nicht erreicht) (HR 0,71 (95 % KI 0,50-0,99); P=0,045) berichtet [44]. Der zweite, als finale Analyse bezeichnete, Ergebnisbericht (Cut-off 15.11.2019) dokumentierte, dass nach der primären Analyse die Studie entblindet wurde (20.11.2018) und alle 170 Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch in der Kontrollgruppe waren, in die Interventionsgruppe wechselten (Cross-over) [21]. Diese Analyse berichtet von 254 Todesfällen (n=148 (15 %) in der Interventionsgruppe sowie n=106 (19 %) in der Kontrollgruppe) [21]. Die mediane Nachverfolgungszeit wurde mit 29,0 Monaten angegeben, die mediane Behandlungsdauer mit 25,8 Monaten in der Interventionsgruppe, 11,6 Monaten in der Kontrollgruppe sowie 11,0 Monaten in der Cross-over Gruppe [21]. Für AE wurden 818 (85,7 %) in der interventionsgruppe, 439 (79,2 %) in der Kontrollgruppe sowie 119 (70,0 %) in der Cross-over Gruppe angegeben, darunter entsprechend 251 (26,3 %) vs. 120 (21,7 %) vs. 27 (15,9 %) AE des Grade 3 bis 4 sowie entsprechend 249 (26,1 %) vs. 121 (21,8 %) vs. 26 (15,3 %) schwerwiegende AE [21]. Für 85 (8,9 %) der AE der Interventionsgruppe, 48 (8,7 %) der AE der Kontroll-

gruppe sowie 8 (4,7 %) der AE in der Cross-over Gruppe wurde ein Behandlungsabbruch dokumentiert [21]. Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde für die Interventionsgruppe mit 83 % (Range 80-86 %) zum Zeitpunkt von drei Jahren berichtet, für die Kontrollgruppe mit 77 % (Range 72-81 %) (HR 0,69 (95 % KI 0,53-0,88); P=0,003) [21]. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden zudem die Zeit bis zu einer Verschlimmerung von Schmerzen (n(I)=251 vs. n(C)=178; I vs. C 53 (Range 47-60) Monate vs. 32 (Range 22-43) Monate; HR 0,65 (95 % KI 0,53-0,79); P<0,001), die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen, die das Skelett betreffen (n(I)=29 vs. n(C)=28; I vs. C 96 (Range 95-98) Monate vs. 92 (Range 89-96) Monate; HR 0,48 (95 % KI 0,29-0,82); P=0,005) sowie die Zeit bis zum Einsatz einer Chemotherapie (n(I)=127 vs. n(C)=98; 83 (Range 80-86) Monate vs. 75 (Range 69-80) Monate; HR 0,58 (95 % KI 0,44-0,76); P<0,001) berichtet [21].

Ergänzende Evidenz zu Enzalutamid

Zu Enzalutamid wurde eine Publikation zu einer Studie mit Patienten kastrations-resistentem Prostatakarzinom (mCRPC) nach Chemotherapie eingeschlossen (AFFIRM) [45]. Die Risk of Bias Bewertung ergab für AFFIRM in den bewerteten Domänen ein geringes Risiko, mit der Ausnahme der Domäne „other bias“, in der anzumerken ist, dass der Sponsor Einfluss auf das Studiendesign hatte sowie die Auswertung von Mitarbeitern des Sponsors erfolgte. Dies führte zu einer Kategorisierung „high“ in dieser Domäne. Ergänzend konnte eine Publikation zu einer weiteren Studie mit Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) eingeschlossen werden (ARCHES) [55]. Die Risk of Bias Bewertung ergab für ARCHES in den bewerteten Domänen ein geringes Risiko, mit der Ausnahme der Domäne „other bias“, in der anzumerken ist, dass der Sponsor Einfluss auf das Studiendesign hatte und die statistischen Analysen beim Sponsor erfolgten, weshalb es in dieser Domäne die Kategorisierung „high“ gab. Zudem wurden drei Publikationen zu einer weiteren Studie mit Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrations-resistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) und einer PSA Verdopplungszeit von 10 Monaten oder weniger eingeschlossen (PROSPER) [57-59]. Die Risk of Bias Bewertung ergab für PROSPER ein geringes Risiko in den bewerteten Domänen, mit der Ausnahme der Domäne „other Bias“, die mit „high“ kategorisiert wurde, wobei anzumerken ist, dass der Sponsor Einfluss auf das Studiendesign hatte, das Protokoll schrieb und die statistischen Analysen ausführte; das Manuskript wurde durch einen professionellen Medical Writer erstellt, der von Sponsor engagiert und bezahlt wurde. Zudem ist zu beachten, dass zu Studienbeginn der mediane Serum-PSA-Spiegel in der Interventionsgruppe bei 11,1 (Range 0,8-1.071,1) ng/mL und in der Kontrollgruppe bei 10,2 (Range 0,2-467,5) ng/mL lag sowie die mediane PSA-Verdopplungszeit mit 3,8 (Range 0,4-37,4) Monaten vs. 3,6 (Range 0,5-71,8) Monaten angegeben ist [57]. Zusätzlich wurden zu einer weiteren Studie mit Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem, chemotherapie-naiven Prostatakarzinom (mCRPC, chemotherapie-naiv) zwei Publikationen eingeschlossen (PREVAIL).

Bei AFFIRM handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, in welche zwischen September 2009 und November 2010 insgesamt 1.199 Patienten eingeschlossen wurden – 800 Patienten in die Interventionsgruppe (medianes Alter 68 (Range 41-92) und 399 Patienten in die Kontrollgruppe (medianes Alter 69 (Range 49-89) [45]. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten, kastrations-resistenten Prostatakarzinom (mCRPC) ohne neuroendokrinologische Differenzierung oder kleinzelligen Auffälligkeiten, mit einem ECOG Performance Status von 0-1, einer Lebenserwartung von mindestens sechs Monaten, die zuvor mit Docetaxel behandelt wurden und darunter eine Progression aufwiesen [45]. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit schweren anderen

Erkrankungen, Infektionen oder Komorbiditäten, Patienten mit Metastasen im Gehirn oder aktiven epiduralen Erkrankungen, Patienten mit einer Behandlung mit Androgenrezeptorantagonisten (wie Bicalutamid, Flutamid), 5-Alpha-Reduktaseinhibitoren (wie Finasterid), Östrogenen, Chemo-, Immun-, Strahlentherapie, geplanten Operationen oder klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen [45]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten Enzalutamid, Patienten der Kontrollgruppe Placebo [45]. Der primäre Endpunkt war Gesamtüberleben (OS), als sekundäre Endpunkte wurden der PSA Level, Auffälligkeiten im Weichgewebe, Veränderungen in der Lebensqualität, die Zeit bis zu einer Progression, das radiographische, progressionsfreie Überleben (rPFS) sowie die Zeit bis zu einem das Skelett betreffenden Ereignis untersucht [45]. In der Interventionsgruppe starben 308 (39 %) der Patienten, in der Kontrollgruppe 212 (53 %), wobei das mediane Follow-up 14,4 Monate betrug und die mediane Behandlungsdauer in der Interventionsgruppe 8,3 Monate gegenüber 3,0 Monaten in der Kontrollgruppe [45]. Für den primären Endpunkt OS werden median 18,4 (95 % Konfidenzintervall (CI) 17,3- nicht erreicht) Monate vs. 13,3 (95 % KI 11,3-15,8) Monate berichtet (HR 0,63 (0,53-0,75) $P < 0,001$ beziehungsweise eine adjustierte HR von 0,58 (0,49-0,70) $P < 0,001$) [45]. Für unerwünschte Wirkungen (AE) werden 785 (98 %) in der Interventionsgruppe gegenüber 390 (98 %) in der Kontrollgruppe berichtet, darunter 362 (45 %) vs. 212 (53 %) AE des Grades 3-4 sowie 268 (34 %) vs. 154 (39 %) schwerwiegende AE [45]. Von diesen führten 61 (8 %) in der Interventionsgruppe vs. 39 (10 %) in der Kontrollgruppe zu einem Therapieabbruch und 23 (3 %) vs. 14 (4 %) zum Tod [45]. Für den sekundären Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) wird ein Erreichen bei 281 (43 %) der Patienten der Interventionsgruppe gegenüber 47 (18 %) der Patienten der Kontrollgruppe berichtet [45].

ARCHES ist eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, in die zwischen März 2016 und Januar 2018 insgesamt 1.150 Patienten mit pathologisch bestätigtem metastasierten, hormon-sensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) eingeschlossen wurden – 574 in die Interventionsgruppe (medianes Alter 70,0 (Range 46-92) Jahre und 576 in die Kontrollgruppe (medianes Alter 70,0 (Range 42-92) Jahre [55]. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1, die auch eine vorherige Androgendeprivationstherapie und bis zu sechs Zyklen Docetaxel in der Vorbehandlung erhalten haben konnten [55]. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit einer Progression vor der Randomisierung, einer vorherigen Pharmakotherapie (mit oben beschriebenen Ausnahmen), einer Strahlentherapie oder Operation in Bezug auf metastasiertes Prostatakarzinom [55]. Als primärer Endpunkt wurde das radiographische, progressionsfreie Überleben (rPFS) untersucht [55]. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur PSA Progression, die Zeit bis zur Aufnahme einer neuen antineoplastischen Therapie, die PSA Rate unter der Nachweisgrenze, die objektive Ansprechrage, die Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen bezogen auf den Harntrakt, Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zu Symptomen bezogen auf das Skelett, die Zeit bis zur Kastrations-Resistenz, die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität sowie die Zeit bis zur Verschlechterung einer Schmerzsymptomatik [55]. Bis zum 14. Oktober 2018 wurden 84 Todesfälle berichtet, 39 in der Interventionsgruppe und 45 in der Kontrollgruppe, wobei das mediane Follow-up 14,4 Monate betrug [55]. Für den primären Endpunkt rPFS werden 292 Fälle berichtet – 91 in der Kontroll- und 201 in der Interventionsgruppe (medianes rPFS I vs. C, Monaten (95 % KI): nicht erreicht (nicht erreicht-nicht erreicht) vs. 19,0 (16,6-22,2), HR 0,39 (95 % KI 0,30-0,50) $P < 0,001$) [55]. Für das mediane Gesamtüberleben wird eine Hazard Ratio von 0.81 (95 % KI 0,53-1,25) angegeben (NR vs. NR, $P = 0,3361$) [55]. Für unerwünschte Wirkungen (AE) werden 487 (85,1 %) für die Interventionsgruppe sowie 493 (85,9 %) für die Kontrollgruppe angegeben, darunter 139 (24,3 %) vs. 147 (25,6 %) AE mit einem Grad von 3 oder höher sowie 104 (18,2 %) vs. 112 (19,5 %) schwerwiegende AE [55]. Für 41 (7,2

%) AE der Interventionsgruppe vs. 30 (5,2 %) AE in der Kontrollgruppe wird ein Therapieabbruch beschrieben, für 14 (2,4 %) vs. 10 (1,7 %) eine Todesfolge [55]. Am häufigsten berichtet werden Hitzewallungen (n(I)=155 (27,1 %) vs. n(C)=128 (22,3 %)), Fatigue (n(I)=112 (19,6 %) vs. n(C)=88 (15,3 %)), Arthralgie (n(I)=70 (12,2 %) vs. n(C)=61 (10,6 %)) und Rückenschmerz (n(I)=43 (7,5 %) vs. n(C)=62 (10,8 %)) sowie u.a. Bluthochdruck (n(I)=49 (8,6 %) vs. n(C)=36 (6,3 %)), kognitive Störungen (n(I)=26 (4,5 %) vs. n(C)=12 (2,1 %)), Frakturen (n(I)=37 (6,5 %) vs. n(C)=24 (4,2 %) und Erkrankungen des Bewegungsapparates (n(I)=151 (26,4 %) vs. n(C)=159 (27,7 %)) [55]. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität, als einer der sekundären Endpunkte, werden median 11,3 Monate für die Interventionsgruppe sowie median 11,1 Monate für die Kontrollgruppe berichtet (HR 0,96 (0,81-1,14) P=0,6548) [55].

Bei PROSPER handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, in die zwischen November 2013 und Juni 2017 insgesamt 1.401 Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem, nichtmetastasierten, kastrations-resistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) eingeschlossen wurden, die eine prostata-spezifische Antigen Verdopplungszeit von 10 Monaten oder weniger aufwiesen (median 3,7 Monate) [57-59]. In die Interventionsgruppe wurden dabei 933 Patienten (medianes Alter 74 (Range 50-95) Jahre) randomisiert, in die Kontrollgruppe 468 (medianes Alter 73 (Range 53-92) Jahre) [57]. Die Patienten mussten u.a. 18 Jahre oder älter sein, eine Androgendeprivationstherapie (ADT) erhalten, ansteigende PSA Level aufweisen (mindestens drei erhöhte Werte innerhalb der letzten Woche), mit einem PSA Level von mindestens 2 ng/mL, ein Serum-Testosteronlevel $\leq 1,73$ nmol/L, keine bekannten Metastasen aufzeigen, asymptomatisch sein, einen ECOG Performance Status von 0 oder 1 haben sowie eine geschätzte Lebenserwartung von mindestens 12 Monaten [57]. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit Metastasen im Gehirn, bekannten Anfallsleiden oder einer Neigung dazu, vorherigen invasiven Krebserkrankungen innerhalb der vergangenen drei Jahre, klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen sowie vorheriger Chemo- oder Hormontherapie [57]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten Enzalutamid ergänzend zur Androgendeprivationstherapie (ADT), Patienten der Kontrollgruppe ADT und Placebo [57]. Die erste Interimanalyse erfolgte 2017 mit einem medianen Follow-up der Interventionsgruppe von 18,5 (IQR 10,7-29,2) Monaten sowie medianen 15,1 (IQR 7,4-25,9) Monaten in der Kontrollgruppe (Cut-off 28. Juni 2017, nach 447 Ereignissen in Bezug auf den primären Endpunkt) [57]. Eine zweite Analyse wurde 2020 publiziert (Cut-off 15. Oktober 2019), wobei eine mediane Nachverfolgung von 48 Monaten angegeben wird [59]. Untersucht wurde dabei primär das metastasenfrem Überleben (MFS); als sekundäre Endpunkte werden das Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zu einer Verschlimmerung von Schmerz, die Zeit bis zur Anwendung von Opioiden (und kombiniert), die Zeit bis zu einer Chemotherapie, die Zeit bis zu einer neuen antineoplastischen Therapie, die Zeit bis zur Progression in Bezug auf den PSA-Wert, die PSA Ansprechrate, die Zeit bis zu einer Veränderung des „Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) global score“ sowie der Lebensqualität (erhoben durch: „European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) health questionnaire“ und „Quality of Life Questionnaire-Prostate 25 (QLQ-PR25) module“) [57]. In der Publikation zur ersten Interim-Analyse wurden nicht alle Endpunkte berichtet, die patientenberichteten Endpunkte wurden separat zu einem späteren Zeitpunkt publiziert [58]. Zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse werden in der Interventionsgruppe 103 (11%) Todesfälle berichtet, in der Kontrollgruppe 62 (13%) [57]. Für den primären Endpunkt MFS, der bei 219 (23%) der Patienten der Interventionsgruppe und 228 (49%) der Patienten der Kontrollgruppe erreicht wurde, werden median 36,6 (95 % KI 33,1-nicht erreicht) Monate in der Interventionsgruppe vs. median 14,7 (95 % KI 14,2-15,0) Monate in der Kontrollgruppe berichtet (HR 0,29 (95 % KI 0,24-0,35)

$P < 0,001$) [57]. Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) werden dabei angegeben: nicht erreicht vs. nicht erreicht (HR 0,80 (95 % KI 0,58–1,09) $P = 0,15$) [57]. In der zweiten Analyse aus dem Jahr 2020 werden für diesen Endpunkt (OS), bei 288 (31%) Todesfällen in der Interventionsgruppe vs. 178 (38%) Todesfällen in der Kontrollgruppe, entsprechend median 67,0 (95 % KI 64,0–NR) Monate vs. median 56,3 (95 % KI 54,4–63,0) Monaten berichtet (HR 0,73 (95 % KI 0,61–0,89) $P = 0,001$) [59]. Dabei ist anzumerken, dass die erste Analyse aus dem Jahr 2018 zu einer Entblinding der Studie führte und Pateinten der Kontrollgruppe die Möglichkeit erhielten die Intervention der Interventionsgruppe zu erhalten (Cross-over 12.02.2018) [59]. Für unerwünschte Wirkungen werden zum Zeitpunkt der zweiten Analyse 876 (94 %) in der Interventions- und 380 (82 %) in der Kontrollgruppe berichtet, darunter entsprechend 446 (48 %) vs. 126 (27 %) AE des Grades 3 oder höher sowie 372 (40 %) vs. 100 (22 %) schwerwiegende AE [59]. Für 158 (17 %) der AE in der Interventionsgruppe und 41 (9 %) in der Kontrollgruppe wird ein Therapieabbruch angegeben, für entsprechend 51 (5 %) vs. 3 (1 %) eine Todesfolge [59]. Unter den häufigsten AE werden u.a. Fatigue $n(I) = 424$ (46%) vs. $n(C) = 103$ (22 %), muskuloskeletale Ereignisse $n(I) = 315$ (34 %) vs. $n(C) = 107$ (23 %), Frakturen $n(I) = 168$ (18 %) vs. $n(C) = 29$ (6 %), Bluthochdruck $n(I) = 167$ (18 %) vs. $n(C) = 28$ (6 %), Stürze $n(I) = 167$ (18 %) vs. $n(C) = 25$ (5 %) angegeben [59]. Zur Lebensqualität wurden unterschiedliche Auswertungen publiziert, darunter wurden u.a. im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für die Zeit bis zur Schmerz-Progression 36,83 (95 % CI 34,69–nicht erreicht) Monate vs. nicht erreicht (HR 0,75 (95 % CI 0,57–0,97) $P = 0,028$) angegeben, für den European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) health questionnaire wurden bei der Skala EQ-VAS median 22,11 (95 % KI 18,46–25,66) Monaten vs. 14,75 (95 % KI 11,07–18,17) Monaten (HR 0,75 (95 % KI 0,63–0,90) $P = 0,0013$) berichtet, zudem werden unterschiedliche Domänen der weiteren Fragebögen berichtet [58].

Bei PREVAIL handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, in die zwischen September 2010 und September 2012 insgesamt 1.717 Patienten (Intervention $n = 872$, Kontrolle $n = 845$) mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem Prostatakarzinom (mCRPC) eingeschlossen wurden, die noch keine Chemotherapie erhalten haben und deren Erkrankung eine Progression unter einer Androgendeprivationstherapie (ADT) aufzeigte [60]. Eingeschlossen wurden Patienten, die eine PSA Progression, eine radiographische Progression oder beides aufwiesen (Knochen oder Weichgewebe), mit einem Testosteron Level von 1,73 nmol/L oder weniger, eine weitergeführten ADT besaßen sowie einen ECOG Performance Status von 0 oder 1, keine oder eine milde Symptomatik Schmerzsymptomatik zeigten sowie eine geschätzte Lebenserwartung von mindestens sechs Monaten hatten [60]. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit weiteren schweren Erkrankungen, Metastasen im Gehirn oder aktiven leptomeningealen Erkrankungen, einer weiteren Krebserkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre einer Krampfanfallsneigung, klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen, der Anwendung von Opioiden, einer Radiotherapie sowie weiteren Arzneimitteln im Rahmen einer Therapie eines mPC [60]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten Enzalutamid ergänzend zur Androgendeprivationstherapie (ADT), Patienten der Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zu ADT [60]. Als primärer Endpunkt untersucht wurden das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) sowie das Gesamtüberleben (OS) [60]. Ein erste Interimanalyse erfolgte mit einem Daten-Cut-off zum 16. September 2013, danach wurde die Studie gestoppt und diese Auswertungen als finale Auswertungen klassifiziert [60]. Ergänzend wurde mit Cut-off zum 01. Juni 2014 eine Analyse zum Gesamtüberleben und Sicherheitsaspekten publiziert [61]. Zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse werden insgesamt 540 Todesfälle berichtet, 241 in der Interventions- und 299 in der Kontroll-

gruppe, wobei eine mediane Nachverfolgungszeit von 22 Monaten sowie mediane Behandlungsdauern von 16,6 Monaten in der Interventions- und 4,6 Monaten in der Kontrollgruppe angegeben werden [60]. Die primären Endpunkte rPFS sowie OS werden mit entsprechend rPFS (I vs. C) nicht erreicht vs. 3,9 Monaten (HR 0,19 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,15-0,23), $P < 0,001$) sowie OS (I vs. C) 32,4 Monaten vs. 30,2 Monaten (HR 0,71 (95 % KI 0,60-0,84), $P < 0,001$) berichtet [60]. Für unerwünschte Wirkungen (AE) werden zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse 844 (97 %) in der Interventionsgruppe sowie 787 (93 %) in der Kontrollgruppe berichtet, darunter 374 (43 %) vs. 313 (37 %) AE des Grades 3 oder höher und 279 (32 %) vs. 226 (27 %) schwerwiegende AE [60]. Für 49 (6 %) der AE in der Interventionsgruppe und 51 (6 %) der AE in der Kontrollgruppe wird ein Therapieabbruch berichtet, für 37 (4 %) vs. 32 (4 %) eine Todesfolge [60]. Am häufigsten werden dabei Fatigue ($n(I)=310$ (36 %) vs. $n(C)=218$ (26 %)), Rückenschmerz ($n(I)=235$ (27 %) vs. $n(C)=187$ (22 %)), Obstipation ($n(I)=193$ (22 %) vs. $n(C)=145$ (17 %)), Arthralgie ($n(I)=177$ (20 %) vs. $n(C)=135$ (16 %)), Appetitverlust ($n(I)=158$ (18 %) vs. $n(C)=136$ (16 %) sowie Hitzewallungen ($n(I)=157$ (18 %) vs. $n(C)=65$ (8 %)) berichtet [60]. Hinzu kommen bei der Zusätzlichen Analyse Bluthochdruck ($n(I)=124$ (14,2 %) vs. $n(C)=35$ (4,1 %) sowie Diarrhoe ($n(I)=146$ (16,8 %) vs. $n(C)=121$ (14,3 %) [61].

Tabelle 7 Überblick Wirksamkeitsendpunkte (primäre orange hinterlegt)

Studie	Wirkstoff	Erkrankung	n (n(I) vs. n (C))	Todesfälle, n (n(I) vs. n(C))	OS, Median, Monate (95 % KI)	rPFS, Median, Monate (95 % KI)	MFS, Median, Monate (95 % KI)
LATI-TUDE [22, 23]	Abirateron	mHSPC	1.199 (597 vs. 602)	618 (275 vs. 334)	53,3 (48,2-NR) vs. 36,5 (33,5-40,0) HR 0,66 (0,56-0,78) P<0,0001	n=593 (n(I)=239 vs. n(C)=354) 33,0 vs. 14,8 HR 0,47 (0,39-0,55) P<0,001 (1. IA)	-
SPARTAN [20, 39-41]	Apalutamid	nmCRPC	1.207 (806 vs. 401)	428 (274 vs. 154) (FA)	73,9 (61,2-NR) vs. 59,9 (52,8-NR) HR 0,78 (0,64-0,96) P=0,016 (FA) n=285 (n(I)=178 vs. n(C)=107) HR 0,75 (0,59-0,96) P=0,0197 (2.IA) NR vs. 39,0 HR 0,70 (0,47-1,04) P=0,07 (1.IA)	55,6 vs. 41,2 HR 0,55 (0,46-0,66) P<0,0001 (FA) 55,6 vs. 43,8 HR 0,55 (0,45-0,68) P<0,0001 (2.IA) 40,5 vs. 14,7 HR 0,29 (0,24-0,36) P<0,001 (1.IA)	n=378 (n(I)=378 vs. n(C)=194) 40,5 vs. 16,2 HR 0,28 (0,23-0,35) P<0,001 (1.IA)
TITAN [42, 43]	Apalutamid	mHSPC	1.052 (525 vs. 527)	200 (83 vs. 117)	NE vs. NE (1.IA) 82,4 (78,4-85,8) vs. 73,5 (68,7-77,8) HR 0,67 (0,51-0,89) P=0,005 (zu Monat 24)	n=365 (n(I)=134 vs. n(C)=231) NE vs. 22,1 (18,5-32,9) (1.IA) 68,2 (62,9-72,9) vs. 47,5 (42,1-52,8) HR 0,48 (0,39-0,60) P<0,001 (zu Monat 24)	-
ARAMIS [20, 44]	Darolutamid	nmCRPC	1.509 (955 vs. 554)	254 (148 vs. 106)	83 % (80-86 %) vs. 77 % (72-81 %) P=0,003; Zeitpunkt drei Jahre (FA) NR (44,5-NR) vs. NR (NR-NR) HR 0,71 (0,50-0,99) P=0,045 (1.IA)	-	n=437 40,4 (34,3-NR) vs. 18,4 (15,5-22,3) HR 0,41 (0,34-0,50) P<0,001 (1.IA)
AFFIRM [45]	Enzalutamid	mCRPC (post- che- motherapie)	1.199 (800 vs. 399)	520 (308 vs. 212)	18,4 (17,3-NR) vs. 13,6 (11,3-15,8) HR 0,63 (0,53-0,75) P<0,001 HR adj. 0,58 (0,49-0,70) P<0,001	8,3 (8,2-9,4) vs. 2,9 (2,8-3,4) HR 0,40 (0,35-0,47) P<0,001	-

Studie	Wirkstoff	Erkrankung	n (n(I) vs. n (C))	Todesfälle, n (n(I) vs. n(C))	OS, Median, Monate (95 % KI)	rPFS, Median, Monate (95 % KI)	MFS, Median, Monate (95 % KI)
ARCHES [55]	Enzalutamid	mHSPC	1.150 (574 vs. 576)	84 (39 vs. 45)	NR vs. NR HR 0,81 (0,53-1,25) P=0,3361	n=292 (n(I)=91 vs. n(C)=201) NR (NR-NR) vs. 19,0 (16,6-22,2) HR 0,39 (0,30-0,50) P<0,001	-
PROSPER [57-59]	Enzalutamid	nmCRPC (PSA Verdopplung ≤ 10 Mon)	1.401 (933 vs. 468)	466 (288 vs. 178)	67,0 (64,0-NR) vs. 56,3 (54,4-63,0) HR 0,73 (0,61-0,89) P=0,001 (2.IA)	-	n=447 (n(I)=219 vs. n(C)=228) 36,6 (33,1-NR) vs. 14,7 (14,2-15,0) HR 0,29 (0,24-0,35) P<0,001 (1.IA)
PREVAIL [60, 61]	Enzalutamid	mCRPC (chemotherapie-naïv)	1.717 (872 vs. 845)	540 (241 vs. 299)	32,4 vs. 30,2 HR 0,71 (0,60-0,84) P<0,001 (1.IA)	n(I)=118 (14 %) vs. n(C)=321 (40 %) NR vs. 3,9 HR 0,19 (0,15-0,23) P<0,001 (1.IA)	-

adj.=adjustiert, FA=finale Analyse, IA=Interimanalyse, HR=Hazard Ratio (95 % KI), KI=Konfidenzintervall, MFS=metastasenfreies Überleben, NR=nicht erreicht, OS=Gesamtüberleben, rPFS=radiografisches, progressionsfreies Überleben

Im Rahmen der Recherche wurden 18 Netzwerkmetaanalysen identifiziert, deren inhaltliche Relevanz noch zu prüfen ist (Tabelle 8) [1-18].

Tabelle 8 Netzwerkmetaanalysen der Recherche [1-18]

Nr.	Link	Year	Title	Disease	Source	Topic	Intervention	Outcome	Comment	
643	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31925454/	2020	Longitudinal model-based meta-analysis for survival probabilities in patients with castration-resistant prostate cancer	PCa	castration-resistant	clinical trials and epidemiological studies (146)	compare the time courses of survival probabilities, identify potential significant covariates	studies of mono-therapy	progression-free survival (PFS), overall survival (OS)	systematic review, meta-database, development of a simulation-model
574	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29556327/	2018	Efficacy and safety of different interventions in castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: bayesian network analysis of randomized controlled trials	PCa	castration-resistant	RCT (17)	efficacy and safety	pharmacological interventions after docetaxel-based chemotherapy	overall survival (OS)	systematic review until Jan 2017 and Bayesian network meta-analysis
501	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316578/		What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: a systematic review and a network meta-analysis	PCa	castration-naïve	studies (6)	efficacy and safety; subgroups of patients who would benefit most	upfront docetaxel or abiraterone plus androgen deprivation therapy (ADT)	overall survival (OS), failure-free survival (FFS)	systematic review until Dec 2017; patients with metastatic and non-metastatic PCa were studied
583	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972568/	2020	Systemic Management for Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: a systematic review and a network meta-analysis	nmPCa	castration-resistant	RCT (8)	efficacy and safety	multiple drugs vs. placebo or each other	PSA -progression-free survival (PSF), metastase - PSF	systematic review and network meta-analysis
587	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278840/	2020	A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	nmPCa	castration-resistant	RCT (3)	subgroups with particular benefit from combination with androgen deprivation therapy (ADT) vs. ADT alone	non-steroidal anti-androgens (NSAA) vs. each other	metastasis-free survival (MFS), overall survival (OS), PSA - progression-free survival (PFS), adverse events (grade 3-4)	review and network meta-analysis; high-risk

Nr.	Link	Year	Title	Disease		Source	Topic	Intervention	Outcome	Comment
520	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679970/	2020	Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: a systematic review and a network meta-analysis	mPCa	hormone-sensitive	RCT (7)	efficacy	docetaxel, abiraterone, enzalutamide or apalutamide combined with androgen-deprivation therapy (ADT)	overall survival (OS), progression-free survival (PFS)	review until Jun 2019 (multiple databases and abstracts) and network meta-analysis
554	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689158/	2020	New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results From a Network Meta-Analysis	mPCa	hormone-sensitive	RCT	efficacy and safety	abiraterone, enzalutamide, apalutamide vs. docetaxel	overall survival (OS), progression-free survival (PFS), adverse events (high grade)	review and network meta-analysis; first-line treatment
543	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29875432/	2018	Addition of abiraterone, docetaxel, bisphosphonate, celecoxib or combinations to androgen-deprivation therapy (ADT) for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a network meta-analysis	mPCa	hormone-sensitive	trials (7) ³³	efficacy and safety	abiraterone or docetaxel or bisphosphonate or celecoxib or combination in addition to androgen-deprivation therapy (ADT)	overall survival (OS), failure-free survival (FFS), adverse events	search in PubMed and network meta-analysis
506	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218976/	2018	Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis	mPCa	hormone-sensitive	RCT (3) and 1 trial ³⁴	efficacy	abiraterone/prednisone or docetaxel in addition to androgen-deprivation therapy (ADT)	overall survival (OS), radiographic progression-free survival (rPFS), quality of life (QoL)	Bayesian network meta-analyses; relative outcomes for 3 trials and exploratory analyses on OS for STAMPEDE

³³ LATITUDE, STAMPEDE, CHAARTED, GETUG-AFU15, ZAPCA, CALGB 90202, and MRC PR05

³⁴ LATITUDE, CHAARTED and GETUG-AFU 15 and STAMPEDE

Nr.	Link	Year	Title	Disease		Source	Topic	Intervention	Outcome	Comment
517	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788164/	2018	What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP ³⁵ systematic review and network meta-analysis	mPCa	hormone-naïve	trials of STOPCAP and recent trials of zoledronic acid and celecoxib (6 trials)	efficacy	docetaxel, zoledronic acid, abiraterone/prednisolon/prednisolon, celecoxib in addition to androgen-deprivation therapy (ADT)	overall survival (OS), failure-free survival	network meta-analysis based on aggregated data
518	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037513/	2018	Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: a systematic review and network Meta-analysis	mPCa	hormone-naïve	RCT (5)	efficacy; subgroup and sensitivity analysis	abirateron/prednisolon or docetaxel in addition to androgen-deprivation therapy (ADT)	overall survival (OS)	systematic search until Aug 2017; network meta-analysis; high-risk; inverse variance and Bucher technique
612	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29951524/	2017	Safety and Efficacy of First-Line Treatments for Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Indirect Comparison	mPCa	chemotherapy-naïve	trials (10)	efficacy and safety	docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, sipuleucel-T	overall survival (OS), adverse events	review and indirect comparison; initial treatment
561	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641566/	2018	Indirect treatment comparison of cabazitaxel for patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer who have been previously treated with a docetaxel-containing regimen	mPCa	castration-resistant	trials (3) ³⁶	efficacy and safety	abiraterone, enzalutamide vs. cabazitaxel	overall survival, progression-free survival, adverse events	Bayesian and Frequentist network meta-analysis; studies with a comparator arm of best supportive care were included

³⁵ Systemic Treatment Options for Cancer of the Prostate (STOPCAP)

³⁶ AFFIRM, COU-AA-301, and TROPIC

Nr.	Link	Year	Title	Disease	Source	Topic	Intervention	Outcome	Comment
584	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29797220/	2018	Effectiveness and tolerability of targeted drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials	mPCa	castration-resistant	studies (26)	effectiveness and tolerability of targeted agents	progression-free survival (PFS), overall survival (OS), severe adverse events (grade ≥ 3)	systematic search until Sep 2017; network meta-analysis
614	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28938672/	2017	Comparing the clinical efficacy of abiraterone acetate, enzalutamide, and orteronel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer by performing a network meta-analysis of eight randomized controlled trials	mPCa	castration-resistant	RCT (8)	efficacy of novel androgen receptor targeted agents	overall survival (OS), adverse events	pairwise meta-analysis and network meta-analysis
515	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29623850/	2018	Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials	mPCa	castration-resistant	trials (4)	efficacy	overall survival (OS)	network meta-analysis; docetaxel-resistant
540	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30314628/	2018	Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Chemotherapy-Naive Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	mPCa	castration-resistant	RCT (10)	effectiveness of enzalutamid in chemotherapy-naive patients	overall survival (OS) and radiographic progression-free survival (rPFS)	review in Oct 2014; docetaxel-resistant chemotherapy-naive or mixed populations (with/ without prior chemotherapy); asymptomatic/mild
573	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490505/	2018	Abiraterone acetate/androgen deprivation therapy combination versus docetaxel/androgen deprivation therapy combination in advanced hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis on safety and efficacy	advanced PCa	hormone-sensitive	trials (8)	efficacy and safety	progression-free survival (PFS), overall survival (OS)	review until Jun 2017; network meta-analysis; inconsistent reporting of efficacy outcomes limited the analysis

Literatur

1. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al.: Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77(3): 365–72.
2. Liu Z, Zhang T, Ma Z, et al.: Systemic Management for Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol* 2020; 43(4): 288–97.
3. Hird AE, Magee DE, Bhindi B, et al.: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2020.
4. Chen W, Li L, Ji S, Song X, Lu W, Zhou T: Longitudinal model-based meta-analysis for survival probabilities in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76(4): 589–601.
5. Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, et al.: New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol* 2020; 203(4): 751–9.
6. Tan PS, Aguiar P JR, Haaland B, Lopes G: Addition of abiraterone, docetaxel, bisphosphonate, celecoxib or combinations to androgen-deprivation therapy (ADT) for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): A network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21(4): 516–23.
7. Fryzek JP, Reichert H, Summers N, et al.: Indirect treatment comparison of cabazitaxel for patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer who have been previously treated with a docetaxel-containing regimen. *PLoS One* 2018; 13(4): e0195790.
8. Kassem L, Shohdy KS, Abdel-Rahman O: Abiraterone acetate/androgen deprivation therapy combination versus docetaxel/androgen deprivation therapy combination in advanced hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis on safety and efficacy. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(5): 903–10.
9. Zhao Y, Huang H, Chen C, et al.: Efficacy and safety of different interventions in castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Bayesian network analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2018; 9(4): 690–701.
10. Wang Y, Zhang H, Shen W, He P, Zhou Z: Effectiveness and tolerability of targeted drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144(9): 1751–68.
11. Kang M, Jeong CW, Kwak C, Ku JH, Kim HH: Comparing the clinical efficacy of abiraterone acetate, enzalutamide, and orteronel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer by performing a network meta-analysis of eight randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017; 8(35): 59690–7.
12. Sun G, Zhang X, Chen J, et al.: What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis. *United States* 2018 Dec.
13. Feyerabend S, Saad F, Li T, et al.: Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *England* 2018 Nov.

14. Tassinari D, Cherubini C, Roudnas B, et al.: Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. United Arab Emirates 2018.
15. Vale CL, Fisher DJ, White IR, et al.: What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis 2018 May 1.
16. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, et al.: Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Switzerland 2018 Jun.
17. McCool R, Fleetwood K, Glanville J, Arber M, Goodall H, Naidoo S: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Chemotherapy-Naïve Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. United States 2018 Oct.
18. Zheng H, Chen J, Qiu W, et al.: Safety and Efficacy of First-Line Treatments for Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Indirect Comparison 2017.
19. Sathianathen NJ, Dahm P, Brown SJ, et al.: Abiraterone acetate in combination with androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019(1): CD013245.
20. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al.: Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2020.
21. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al.: Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med* 2020; 383(11): 1040–9.
22. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al.: Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 352–60.
23. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al.: Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(5): 686–700.
24. Matsubara N, Chi KN, Özgüroğlu M, et al.: Correlation of Prostate-specific Antigen Kinetics with Overall Survival and Radiological Progression-free Survival in Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer Treated with Abiraterone Acetate plus Prednisone or Placebos Added to Androgen Deprivation Therapy: Post Hoc Analysis of Phase 3 LATITUDE Study. *Eur Urol* 2020; 77(4): 494–500.
25. Suzuki H, Shin T, Fukasawa S, et al.: Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naïve prostate cancer: Final subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Jpn J Clin Oncol* 2020.
26. Li T, Franco-Villalobos C, Proskorovsky I, et al.: Medical resource utilization of abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in metastatic castration-naïve prostate cancer: Results from LATITUDE. *Cancer* 2019; 125(4): 626–32.

27. Fukasawa S, Suzuki H, Kawaguchi K, et al.: Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naïve prostate cancer: A subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48(11): 1012–21.
28. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al.: Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): An international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(2): 194–206.
29. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al.: Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019.
30. Sonpavde G, Pond GR, Templeton AJ, Kwon ED, Bono JS de: Impact of single-agent daily prednisone on outcomes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(1): 67–71.
31. Teply BA, Qiu F, Antonarakis ES, Carducci MA, Denmeade SR: Risk of development of visceral metastases subsequent to abiraterone vs placebo: An analysis of mode of radiographic progression in COU-AA-302. *Prostate* 2019; 79(8): 929–33.
32. Bono JS de, Smith MR, Saad F, et al.: Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol* 2017; 71(4): 656–64.
33. Miller K, Carles J, Gschwend JE, van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD: The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol* 2018; 74(1): 17–23.
34. Ye D, Huang Y, Zhou F, et al.: A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia. *Asian J Urol* 2017; 4(2): 75–85.
35. James ND, Bono JS de, Spears MR, et al.: Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 338–51.
36. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al.: Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: Directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 2018; 29(5): 1235–48.
37. Smith M, Parker C, Saad F, et al.: Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(3): 408–19.
38. Matsubara N, Kimura G, Uemura H, et al.: A randomized, double-blind, comparison of radium-223 and placebo, in combination with abiraterone acetate and prednisolone, in castration-resistant metastatic prostate cancer: Subgroup analysis of Japanese patients in the ERA 223 study. *Int J Clin Oncol* 2020; 25(4): 720–31.
39. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al.: Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(15): 1408–18.

40. Saad F, Cella D, Basch E, et al.: Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: An analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(10): 1404–16.
41. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al.: Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(11): 1813–20.
42. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al.: Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(1): 13–24.
43. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al.: Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20(11): 1518–30.
44. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al.: Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(13): 1235–46.
45. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–97.
46. Sternberg CN, Bono JS de, Chi KN, et al.: Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 429–34.
47. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al.: Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: Results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(10): 1147–56.
48. Merseburger AS, Scher HI, Bellmunt J, et al.: Enzalutamide in European and North American men participating in the AFFIRM trial. *BJU Int* 2015; 115(1): 41–9.
49. Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S, Bui CN, Spalding J, Fizazi K: Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: Additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Ann Oncol* 2015; 26(1): 179–85.
50. Saad F, Bono J de, Shore N, et al.: Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen quartile in the AFFIRM trial. *Eur Urol* 2015; 67(2): 223–30.
51. Armstrong AJ, Saad F, Phung D, et al.: Clinical outcomes and survival surrogacy studies of prostate-specific antigen declines following enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. *Cancer* 2017; 123(12): 2303–11.
52. Lortol Y, Fizazi K, Bono JS de, Forer D, Hirmand M, Scher HI: Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. *Cancer* 2017; 123(2): 253–62.
53. Armstrong AJ, Al-Adhami M, Lin P, et al.: Association Between New Unconfirmed Bone Lesions and Outcomes in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide: Secondary Analysis of the PREVAIL and AFFIRM Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2019; 6(2): 217–25.
54. Beer TM, Miller K, Tombal B, et al.: The association between health-related quality-of-life scores and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: Exploratory analyses of AFFIRM and PREVAIL studies. *Eur J Cancer* 2017; 87: 21–9.

55. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al.: ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37(32): 2974–86.
56. Stenzl A, Dunshee C, Giorgi U de, et al.: Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. *Eur Urol* 2020.
57. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al.: Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2465–74.
58. Tombal B, Saad F, Penson D, et al.: Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(4): 556–69.
59. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al.: Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(23): 2197–206.
60. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424–33.
61. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al.: Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017; 71(2): 151–4.
62. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, et al.: Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): Results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 509–21.
63. Kimura G, Yonese J, Fukagai T, et al.: Enzalutamide in Japanese patients with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer: A post-hoc analysis of the placebo-controlled PREVAIL trial. *Int J Urol* 2016; 23(5): 395–403.
64. Kim C-S, Theeuwes A, Kwon DD, et al.: The PREVAIL trial of enzalutamide in men with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer: Post hoc analysis of Korean patients. *Investig Clin Urol* 2016; 57(3): 174–83.
65. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, et al.: Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: Results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016; 27(2): 286–94.
66. Evans CP, Higano CS, Keane T, et al.: The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016; 70(4): 675–83.
67. Skaltsa K, Ivanescu C, Naidoo S, Phung D, Holmstrom S, Latimer NR: Adjusting Overall Survival Estimates after Treatment Switching: A Case Study in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Target Oncol* 2017; 12(1): 111–21.
68. Taplin M-E, Armstrong AJ, Lin P, et al.: Clinical Outcomes of Chemotherapy Naïve Men with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer and Low Baseline Prostate Specific Antigen Treated with Enzalutamide vs Placebo. *J Urol* 2017; 198(6): 1324–32.

69. Alumkal JJ, Chowdhury S, Lortolossa Y, et al.: Effect of Visceral Disease Site on Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide in the PREVAIL Trial. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(5): 610-617.e3.
70. Devlin N, Herdman M, Pavesi M, et al.: Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: An in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15(1): 130.
71. Kimura G, Ueda T: Post hoc analysis of Japanese patients from the placebo-controlled PREVAIL trial of enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer—updated results. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47(3): 262–4.
72. Kim CS, Choi YD, Lee SE, et al.: Post hoc analyses of East Asian patients from the randomized placebo-controlled PREVAIL trial of enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(27): e7223.
73. Armstrong AJ, Lin P, Higano CS, et al.: Prognostic Association of Prostate-specific Antigen Decline with Clinical Outcomes in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated with Enzalutamide in a Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol* 2019; 2(6): 677–84.
74. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al.: Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(2): 121–31.
75. Attard G, Borre M, Gurney H, et al.: Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol* 2018; 36(25): 2639–46.
76. Wit R de, Bono J de, Sternberg CN, et al.: Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2506–18.

1.8.8. Lutetium-177-PSMA-Therapie

Stand: 09. September 2020, KK

Hinweise:

Zur Therapie mit Lutetium-177 liegt bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) keine Zulassung in der Indikation des Prostatakarzinoms vor.³⁷ Eine Zulassung besteht für Lutetium-(177Lu)-oxodotreotide bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren.³⁸ Für dieses zugelassene Arzneimittel, welches unter zusätzlicher Überwachung steht, um eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit zu ermöglichen, besteht in Deutschland die Auflage zum Einsatz von behördlich genehmigtem Schulungsmaterial bei der Anwendung des Arzneimittels.³⁹

In ClinicalTrials.gov findet sich eine registrierte Phase III Studie zu 177Lutetium-PSMA-617, deren publizierte Ergebnisse im Rahmen der Recherche nicht ermittelt werden konnten.⁴⁰ Die letzte Publikation hierzu, die im Rahmen der systematischen Recherche gefunden, aber ausgeschlossen wurde (s.u.), lieferte Rahbar et al. 2019 [1]. Als geschätztes Datum für das Studienende wird hier unter ClinicalTrials.gov der 30. Dezember 2021 angegeben.⁴

Systematischen Literaturrecherche zur S3-LL zum Prostatakarzinom:

Es wurde für die 5. Aktualisierung der Leitlinie eine systematische Recherche im Updatezeitraum ab dem 01. März 2017 bis zum 10. August 2020 durchgeführt. Aus insgesamt 275 Treffern (n=28 Übersichtsarbeiten, n=247 Einzelstudien) wurden fünf thematisch relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert [2-6]. Aus den 247 Einzelstudien konnte keine Publikation zu Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studie identifiziert werden, die für eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen werden könnte.

In der Bewertung der identifizierten Übersichtsarbeiten mit dem AMSTAR-2 Tool erhielt eine Arbeit die Bewertung "low" [3], wobei u.a. eine der kritischen sieben Domänen nicht erfüllt wurde (eine Liste der ausgeschlossenen Volltexte wurde nicht zur Verfügung gestellt), vier Arbeiten erhielten die Bewertung "critically low" [2, 4-6], wobei bei Kim et al. 2018 [4] u.a. zwei der sieben kritischen Domänen nicht erfüllt werden konnten (eine Liste der ausgeschlossenen Volltexte wurde nicht zur Verfügung gestellt, in die Metaanalyse gingen auch Studien mit einem hohen Fehlerrisiko ein, was nicht hinreichend in Bezug auf die Ergebnisse diskutiert wurde), bei Eyben et al. 2018 [5] drei der sieben kritischen Domänen nicht erfüllt wurden (eine Liste der ausgeschlossenen Volltexte wurde nicht zur Verfügung gestellt, eine Bewertung eines Fehlerrisikos der

³⁷ <https://www.ema.europa.eu/en>

³⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera>

³⁹ Lutetium 177Lu - Information für Patienten. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/lutetium-lutathera-patienten.pdf?__blob=publicationFile&v=1

⁴⁰ Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03511664. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664?term=lutetium-177&type=intr&cond=Prostate+Cancer&phase=2&draw=2&rank=1>

eingeschlossenen Studien erfolgte nicht, weshalb auch bei der Metaanalyse keine Diskussion der Risiken stattfinden konnte) und bei Calopedos et al. 2017 [6] u.a. vier der kritischen sieben Domänen nicht erfüllt wurden (eine Liste der ausgeschlossenen Volltexte wurde nicht zur Verfügung gestellt, eine Bewertung eines Fehlerrisikos der eingeschlossenen Studien erfolgte nicht, weshalb auch bei der Metaanalyse keine Diskussion der Risiken stattfinden konnte sowie keine Bewertung des Risikos für einen Publikations-Bias durchgeführt wurde). Calopedos et al. 2017 wurde auf Grund der vier nicht erfüllten kritischen Domänen sowie auf Grund der Tatsache, dass der Recherchezeitraum mit Endpunkt im Dezember 2016 am weitesten zurücklag, ausgeschlossen (zudem waren die 10 hier eingeschlossenen Studien retrospektive, einarmige Studien). Sun et al 2020 [2], eine Übersichtsarbeit ohne Metaanalyse, wurde mit einem "critically low" bewertet, wobei die bewertbaren kritischen Domänen des AMSTAR-2 Tools alle nicht erfüllt werden konnten und ebenfalls alle, bis auf eine der nicht kritischen Domänen ebenfalls nicht erfüllt wurden. Diese Arbeit erfüllt nicht die methodischen Ansprüche an eine systematische Übersichtsarbeit, wurde daher ausgeschlossen und nicht in Form einer Evidenztabelle aufbereitet. Die drei übrigen systematischen Übersichtsarbeiten wurden in Form von begleitenden Evidenztabellen sowie nachfolgend in einer Zusammenfassung aufbereitet.

Einleitend ist anzumerken, dass keine der systematischen Übersichtsarbeiten Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Phase 3 Studie eingeschlossen hat.

Yadar et al. 2019 durchsuchten MEDLINE, Embase und die Cochranedatenbank sowie ClinicalTrials.gov bis zum August 2018, um klinische Studien zu finden, die mindestens 10 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (Endstadium) im Hinblick auf eine Prostata-spezifisches-Membran-Antigen (PSMA)-Radionuklid Therapie untersuchten [3]. Zielgrößen waren dabei u.a. die biochemische Response in Bezug auf das Prostata-spezifische Antigen (PSA), die objektive Response, das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie die Sicherheit [3]. Eingeschlossen wurden insgesamt 17 Studien, mit 744 Patienten (Range 10 bis 119 Patienten, medianes Alter 72 Jahre (Interquartilsabstand (IQR) 71-73 Jahre), medianer PSA-Wert 298,5 ng/mL (IQR 190,9-348,5 ng/mL)), die median bereits drei Behandlungsoptionen durchlaufen hatten (Range 1-7), wobei 14 Studien ein prospektives Design hatten und drei Studien ein retrospektives Design [3]. Für eine Studie wird die Klassifikation einer Phase 2 Studie angegeben [3]. Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mit Hilfe der Newcastle-Ottawa-Scale bewertet, wobei der vergebene Score von 7 bis 9 variierte, mit einer 7 oder größer für eine gute Qualität der Studie [3]. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der Übersichtsarbeit zusammen. In der Publikation werden die detaillierten Ergebnisse aus den eingeschlossenen Einzelstudien berichtet [3]. Zu beachten ist, dass es sich bei den in der Arbeit eingeschlossenen Untersuchungen um nicht-randomisierte Kohortenstudien ohne Kontrollgruppe handelt (einarmige Studien), weshalb Bewertungen in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit sehr vorsichtig getroffen werden müssen bzw. nicht getroffen werden können.

Tabelle 9 Ergebnisse der Übersichtsarbeit von Yadav et al 2019 [3]

Endpunkt	Studien, Patienten	Ergebnisse
Abnahme des PSA-Werts	n=16 Studien, n=671 Patienten	PSA-Abnahme: n=493 Patienten 75 % (95 % KI 70–79%) 0,75 (95% KI 0,70–0,79), I ² =47,43 %, p=0,02
PSA Progression	n=12 Studien, n=234 Patienten	PSA-Progression: n= 87 Patienten 37,1 % (95 % KI 33.9–40.3%)
Objektive Response	n=8 Studien, n=175 Patienten	partielle Remission: n=65 (37,2 %) Patienten stabile Erkrankung: n=67 (38,3 %) Patienten Progression: n=43 (24,5 %) Patienten
Molekulare Response	n=8 Studien, n=167 Patienten	partielle molekulare Response: n=74 Patienten stabile Erkrankung: n=39 Patienten Progression: n= 54 Patienten
Tod	n=10 Studien, n=577 Patienten	n=189 (32,6 %) der Patienten verstarben
Gesamtüberleben (OS)	n=8 Studien	median OS: nicht erreicht in n=2 Studien median OS: (n=6 Studien): 13,7 Monate (IQR 8–14 Monate) 46 % (95 % KI 32–60 %) 0,46 (95 % KI 0,32–0,60), I ² =85,51 % (p=0,000)
Progressionsfreies Überleben (PFS)	n=5 Studien	median PFS: 11 Monate (IQR 7,6–13,7 Monate) 19 % (95 % KI 11–27 %) 0,19 (95 % KI 0,11–0,27), I ² =61,06 %, p=0,04
Sicherheit	unterschiedliche Ereignisse wurden berichtet; am häufigsten:	Haemoglobintoxizität (n=14 Studien): 23 % (IQR 7–35 %) Leukopenie (n=12 Studien): 14,2 % (IQR 8–25 %) Thrombocytopenie (n=12 Studien): 15 % (IQR 6–24 %) Nephrotoxizität (n=10 Studien): 9,5 % (IQR, 0–20 %) Speicheldrüsentoxizität (Schmerz, Schwellungen, trockener Mund) (n=12 Studien): 14,5 % (IQR 5,5–33,5 %)

IQR=Interquartilsabstand, KI=Konfidenzintervall, PSA=Prostata-spezifisches Antigen

Kim und Kim 2018 durchsuchten Medline, Embase und die Cochranedatenbanken im Januar 2018 nach Studien, die therapeutische Effekte von einer 177Lutetium-PSMA-617 Radioligandentherapie in Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom untersuchten, wobei primär die Abnahme des PSA Wertes nach dem ersten Therapiezyklus betrachtet wurde (nach acht Wochen oder zwei Monaten in neun Studien) [4]. Ausgeschlossen wurden u.a. Übersichtsarbeiten und Fallberichte [4]. Eingeschlossen wurden 10 Studien mit retrospektivem Design (n=455 Patienten, Range 10–104 Patienten, baseline PSA Wert zwischen 4,73 – 5.910 ng/mL) [4]. Die Autoren bewerteten die eingeschlossenen Studien mit der Newcastle-Ottawa-Scale für nicht randomisierte Studien, wobei Werte zwischen 7 und 8 angegeben werden [4]. Angegeben werden für eine Abnahme des PSA Wertes: n=10 Studien, 68,00 % (95 % KI 36,55–72,22 %) der Patienten nach dem ersten Therapiezyklus, I²=28,08 %, p=0,1859 sowie für eine

Abnahme des PSA Wertes über 50 %: 34,45 % (95 % KI 30,14 %-38,97 %) der Patienten nach dem ersten Therapiezyklus, $I^2=9,52$ %, $p=0,3548$ [4]. Zum Überleben werden Hazard Ratios (HR) für die Abnahme des PSA Wertes angegeben von HR 0,29 (95 % KI 0,21-0,40), $I^2=0,00$ %, $p=0,39$, $n=3$ Studien sowie für die Abnahme des PSA Wertes von über 50 % von HR 0,82 (95 % KI 0,21-0,40), $I^2=32,00$ %, $p=0,36$, $n=2$ Studien [4]. Zu beachten ist, dass es sich bei den in diese Untersuchung eingeschlossenen Studien um retrospektive Betrachtungen handelt, zwischen denen zudem die als therapeutische Dosis angegebenen Dosierungen sowie die Anzahl der Therapien variierte. Es wurden auch hier keine Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten kontrollierten klinischen Studie untersucht [4].

Von Eyben et al. 2018 durchsuchten Medline, Embase und ClinicalTrials.gov. nach Original-Arbeiten, die bis zum September 2017 publiziert wurden und mindestens 10 Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom einschlossen, die eine 177-Lutetium-PSMA Radioligandentherapie oder eine Behandlung der dritten Linie erhielten [5]. Primäre Ziele waren dabei die Frequenz einer Abnahme des PSA-Wertes von mindestens 50 %, die Frequenz einer objektiven Response sowie das Gesamtüberleben (OS) [5]. Eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte nicht [5]. Eingeschlossen wurden 12 Studien ($n=669$ Patienten) zur 177-Lutetium-PSMA Therapie (mittleres/medianes Alter 70 Jahre (IQR 69-71 Jahre), mittlerer/medianer PSA Wert vor der Behandlung 130 ng/mL (IQR 77-306 ng/mL)) sowie 16 retrospektive Kohortenstudien mit 1.338 Patienten, die Docetaxel als erste systematische Therapie erhielten und bei Therapieversagen Abirateron, Enzalutamid oder Carbitaxel (mittleres/medianes Alter bei Diagnose 70 Jahre (IQR 69-71 Jahre), mittlerer/medianer PSA Wert vor der Behandlung 130 ng/mL (IQR 77-306 ng/mL)) [5]. Die Abnahme des PSA Wertes um mindestens 50 % wird bei insgesamt 1.687 der 2.007 Patienten (84%) berichtet, wobei für 177Lu-PSMA ($n=12$ Studien) 44 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 31–51 %) angegeben werden (Effektschätzer 0,44 (95 % KI 0,31-0,51), $I^2=90,69$ %, $p=0,00$) und für die Drittlinientherapie ($n=16$ Studien) 21 % (95 % KI 16–27 %) (Effektschätzer 0,22 (95 % KI 0,18-0,27), $I^2=70,04$ %, $p = 0,00$) [5]. Für die objektive Remission werden für 177Lu-PSMA ($n=6$ Studien) median 29 % (IQR 8–36 %) der Patienten angegeben, für die Drittlinienbehandlung median 15 % (IQR 13–20 %) [5]. Das Gesamtüberleben wird für 177Lu-PSMA ($n=6$ Studien) median mit 14 Monaten berichtet, für die Drittlinientherapie mit median mit 11 Monaten (Range 7–20 Monate) [5]. Unerwünschte Ereignisse werden nicht vollständig berichtet [5]. Zu beachten ist, dass keine Studie mit direkten Vergleichen eingeschlossen wurden und die beiden betrachteten Interventionen nicht durch Metaanalysen miteinander verglichen werden können. Zudem berichten die Autoren selbst von dem Fehlen randomisierter kontrollierter Studien [5].

Literatur

1. Rahbar K, Bodei L, Morris MJ: Is the Vision of Radioligand Therapy for Prostate Cancer Becoming a Reality? An Overview of the Phase III VISION Trial and Its Importance for the Future of Theranostics. *J Nucl Med* 2019; 60(11): 1504–6.
2. Sun M, Niaz MO, Nelson A, Skafida M, Niaz MJ: Review of 177Lu-PSMA-617 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cureus* 2020; 12(6): e8921.
3. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C: Radioligand Therapy With (177) Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 213(2): 275–85.

4. Kim YJ, Kim Y-I: Therapeutic Responses and Survival Effects of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018; 43(10): 728–34.
5. Eyben FE von, Roviello G, Kiljunen T, et al.: Third-line treatment and (177) Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(3): 496–508.
6. Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L, Woo HH: Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(3): 352–60.

1.8.9. Radium-223

Stand: 24. Juli 2020, KK

Hinweise:

Radium-223 wurde in der europäischen Union im November 2013 zugelassen (<https://www.ema.europa.eu/en>). Im Dezember 2017 wurde ein Bewertungsverfahren im Rahmen des Pharmakovigilanzsystems eingeleitet. Es gab 2018 eine Bewertung im Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA), das eine Überarbeitung der Fach- und Gebrauchsinformation empfahl, wobei die Kontraindikation einer Kombination von Radium-223 mit Abirateron sowie Prednison/Prednisolon angeregt wurde sowie weitere Warn- und Sicherheitshinweise aufgenommen werden sollten, v.a. um das Risiko für Frakturen zu minimieren und einer möglichen gesteigerten Mortalität entgegen zu wirken. Das Bewertungsverfahren wurde weitergeführt, wobei weitere Studienergebnisse berücksichtigt werden sollten. Die EMA begrenzte 2018 die Zulassung von Radium-223 auf Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (Metastasen im Knochen ohne bekannte viszerale Metastasen), die bereits zwei andere vorherige Therapieoptionen erhielten sowie Patienten, die keine anderen systemischen Therapieoptionen erhalten können. Im "European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies" (EU PAS Register, <http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>) sind zu Radium-223 fünf Studien registriert, eine bereits abgeschlossene Anwendungsstudie (EUPAS8494)⁴¹ sowie vier weitere, noch andauernde Studien (EUPAS33448/PRECISE, EUPAS90/PARABO, EUPAS7187/REASSURE, EUPAS7187/URANIS)⁴².

Es liegen zudem zwei Berichte zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2014 und 2019 vor [1, 2]. Aus dem Bericht von 2019 geht hervor, dass im Rahmen der Dossier-Bewertung zu „Ra-223 als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist“ vom pharmazeutischen Unternehmer die folgenden Quellen herangezogen wurden: Studienlisten zu Ra-223 (Stand

⁴¹ EUPAS8494, A Drug Utilization Study of Xofigo Use in Sweden

⁴² EUPAS33448 - PRECISE, PRECISE/Rates of bone fractures and survival in metastatic castration-resistant Prostate cancer (mCRPC) Patients treated with Radium-223 in routine Clinical practice in Sweden

EUPAS90 - PARABO, PARABO - Pain evaluation in Radium-223 (Xofigo®) treated mCRPC patients with bone metastases - a non-interventional study in nuclear medicine centers; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02398526>

EUPAS7187 - REASSURE, Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC population for long-term Evaluation; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141438>

EUPAS7187 - URANIS, URANIS -Data collection in urological centers during treatment with Ra-223 dichloride (Xofigo) within the framework of a non-interventional study assessing overall survival (OS) and effectiveness predictors of Ra-223 dichloride treated mCRPC patients in a real life setting in Germany; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02450812>

zum 04.03.2019), bibliografische Recherche zu Ra-223 (letzte Suche am 09.01.2019), Suche in Studienregistern zu Ra-223 (letzte Suche am 08.01.2019 sowie 24.04.2019) [1]. Dabei ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Radium-223 vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder der zusätzlich vom pharmazeutischen Unternehmer angeführten Vergleichstherapie (Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid) [1]. Es wurden Daten aus einer retrospektive Datenanalyse aus der Datenbank Flatiron Health sowie Daten aus den 1- armingen nicht-interventionellen Kohortenstudien PARABO und REASSURE ergänzend zur ALSYMPCA Studie, die im Jahr 2013 die Zulassung von Radium-223 begründete, vorgelegt [1]⁴³. Das IQWiG bewertete die vorgelegten Daten als ungeeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ra-223 vs. dem besten Standard der Behandlung (BSC) im Anwendungsgebiet [1]. Begründend wird u.a. angeführt, dass mit dem neuen Anwendungsgebiet seit 2018 die Indikation eingeschränkt wurde und zudem nach dem Ende der Rekrutierung in der Study ALSYMPCA neben Docetaxel weitere Wirkstoffe wie Abirateron, Cabazitaxel und Enzalutamid zugelassen worden sind, womit sich die Therapiesituation im Anwendungsgebiet mit weiteren Behandlungsoptionen geändert hat [1].

Systematischen Literaturrecherche zur S3-LL zum Prostatakarzinom:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche am 04. Juni 2020 vorgenommen. Aus insgesamt 437 Treffern (73 Übersichtsarbeiten sowie 364 klinischen Studien) wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen [3, 4]. Die systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2017 wurde in der AMSTAR-II Bewertung mit einem „moderate“ kategorisiert [3]. Sie identifizierte zwei Studien mit sieben Publikationen zur Therapie mit Radium-223, wobei chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom betrachtet wurden [3]. Dabei wurde eine randomisierte kontrollierte Phase 3 Studie (ALSYMPCA, NCT00699751, Parker et al. N Engl J Med 2013 [5-9]) eingeschlossen sowie eine randomisierte kontrollierte Phase 2 Studie (NCT00459654, Nilsson et al. Lancet Oncol 2007 [10, 11]). Die Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 wurde in der AMSTAR-II Bewertung mit einem „low“ kategorisiert, da sie u.a. in einer der kritischen Domänen des Tools Schwächen aufweist (fehlende Dokumentation der eingeschlossenen Studien mit jeweiligen Begründungen für den Ausschluss) [4]. Sie betrachtete Patienten mit metastasiertem, kastrations-resistenten Prostatakarzinom (mCRPC) und schloss für Radium-223 zwei Publikationen ein, wobei auch hier ALSYMPCA [5, 7] identifiziert wurde [4]. Der Suchzeitraum der beiden eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten umfasste einen Zeitraum bis März 2016, weshalb ergänzend aus den Treffern der hier abgebildeten systematischen Literaturrecherche die klinischen

⁴³ Quellen: Flatiron Health. Flatiron Health database [online]. [Zugriff: 05.10.2018]. URL: <https://flatiron.com/real-world-evidence/>.

Bayer. Pain evaluation in radium-223 treated castration resistant prostate cancer patients with bone metastases (PARABO): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.12.2018 [Zugriff: 23.01.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02398526?term=NCT02398526&rank=1>.

Bayer. Observational study for the evaluation of long-term safety of radium-223 used for the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer (REASSURE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.12.2018 [Zugriff: 23.01.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02141438>.

Studien ab 2016 durchsucht wurden (140 aus insgesamt 364). Dabei konnten fünf Studien eingeschlossen werden [12–16].

Die eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten berichten über die randomisierte kontrollierte Phase 3 Studie (ALSYMPCA), in die 921 Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mit zwei oder mehr Metastasen im Knochen, aber keinen bekannten visceralen Metastasen) eingeschlossen wurden – 614 Patienten in die Interventionsgruppe (medianes Alter 71 (49-90) Jahre) sowie 307 Patienten in die Kontrollgruppe (medianes Alter 71 (44-94) Jahre) [3, 4]. Insgesamt 57 % (n=526) der Patienten wurden zuvor bereits mit Docetaxel behandelt [3]. Für Patienten der Interventionsgruppe waren sechs Injektionen von Radium-223 im Abstand von vier Wochen zusätzlich zum besten Therapiestandard (BSC) geplant. Patienten der Kontrollgruppe erhielten nur den besten Therapiestandard (Placebo-Gruppe). Geplant war eine Nachverfolgung von 36 Monaten [3, 4]. Poorthuis et al. (2017) kategorisierten nach dem Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) System die Qualität der Evidenz für den primären Endpunkt der ALSYMPCA Studie (Gesamtüberleben (OS)) mit „hoch“, wobei für die Interventionsgruppe ein medianes OS von 16,1 (13,9-17,8) Monaten und für die Kontrollgruppe ein medianes OS von 11,5 (9,5-14,1) Monaten berichtet wird [3]. Zudem wird eine Hazard Ratio (HR) von 0,69 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,52-0,92) angegeben, wobei sich dieser Effektschätzer auf die Untergruppe der Patienten ohne vorherige Docetaxel-Anwendung bezieht (n=474) [3]. In Bezug auf unerwünschte Wirkungen (UAW) des Grades 3 oder größer werden für die Interventionsgruppe 145 (57,3%) berichtet, für die Kontrollgruppe 77 (59, %) , wobei eine geschätzte Risikoreduktion (RR) von 0,97 (95 % KI 0,81-1,16) angegeben wird [3]. Die Qualität der Evidenz wird dabei mit „moderat“ angegeben [3]. Tunio et al. (2015) geben für den primären Endpunkt OS eine Odds Ratio (OR) von 0,68 (95 % KI 0,51-0,90) an, wobei für 191 Patienten der Interventionsgruppe sowie für 123 Patienten der Kontrollgruppe das Erreichen des Endpunktes angegeben wird [4]. Die UAW des Grades 3-4 werden hier wie folgt beschrieben (n (%)): Thrombocytopenien 39 (6,4), OR 2,91 (1,28-6,58), I2 36,0, p=0,65; Anämien 76 (12,4), OR 0,94 (0,63-1,42), I2 50,0, p=0,08; Leukopenien 13 (2,2), OR 1,31 (0,46-3,70), I2 67,3, p=0,09; Infektionen 7 (1,2), OR 0,70 (0,22-2,21), I2 81,3, p=0,06; Schmerzen 125 (20,4), OR 0,76 (0,55-1,06), I2 79, p=0,15; Rückenmarkskompressionen 21 (3,4), OR 0,24 (0,14-0,41), I2 50,5, p=0,05; Übelkeit/Erbrechen 20 (3,3), OR 0,76 (0,37-1,55), I2 65,2, p=0,61; Diarrhöe 9 (1,5), OR 0,90 (0,30-2,7), I2 73,3, p=0,33 [4].

Im Updatezeitraum der systematischen Recherche (ab 2016) konnte eine Auswertung der ALSYMPCA Studie identifiziert werden, die die Sicherheitsbetrachtung der Studie bis zum Nachverfolgungszeitraum nach drei Jahren dokumentierte [16]. Anzumerken ist die Kategorisierung eines hohen Risikos im Rahmen der Bewertung mit dem Cochrane Risk of Bias Tool in der Kategorie „sonstige Risiken“ in Bezug auf Interessenkonflikte sowie unklare Bewertungen in weiteren Kategorien. Aus der gesamten ALSYMPCA Studienpopulation (n=921, n(I)=614 vs. n(C)=307) gab es eine Dokumentation der Ereignisse unerwünschter Wirkungen (UAW) innerhalb der betrachteten Sicherheitspopulation (n=901, n(I)=600, n(C)=301), wobei aus den 20 differierenden Patienten 18 aus der Sicherheitsbetrachtung ausgeschlossen wurden, weil sie keine Behandlung im Rahmen der Studie erhielten und zu zwei Patienten Daten fehlten (Missing) [16]. Im Behandlungszeitraum wurden insgesamt (I) 564 (94 %) vs. (C) 292 (97 %) UAW dokumentiert, darunter (I) 350 (58 %) vs. (C) 194 (65 %) UAW Grad 3/4 sowie (I) 98 (16 %) vs. (C) 68 (23 %) UAW Grad 5 [16]. Am häufigsten werden Knochenschmerzen (52 % vs. 64 %), Übelkeit (36 % vs. 34 %), Anämien (31 % vs. 31 %) sowie Erschöpfung (Fatigue) (27 % vs. 26 %) berichtet [16]. Nach Ende der Behandlung im Rahmen der Studie traten 572 Patienten (n(I)=405 vs. n(C)=167) in die geplante dreijährige Nachbeobachtungsperiode

ein, wobei nach diesem Zeitraum 60 Patienten ($n(I)=48$ (12 %) vs. $n(C)=12$ (7 %)) die Beobachtungsdauer komplettierten [16]. Unter den Patienten, die die Nachbeobachtungszeit nicht vollendeten ($n(I)=355$ (88 %), $n(C)=153$ (92%)), waren unter anderem 285 Todesfälle in der Interventions- und 105 Todesfälle in der Kontrollgruppe sowie neun Patienten in der Interventionsgruppe (0 in der Kontrollgruppe) die als „lost to follow-up“ klassifiziert wurden [16]. Im Langzeitbeobachtungszeitraum, in dem die Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML), eines myelodysplastischen Syndromes (MDS), einer aplastischen Anämie und von sekundären Malignomen beobachtet wurden, wurden keine Fälle von AML, MDS oder neuen primären Krebserkrankungen des Knochenmarks berichtet [16]. Sekundäre nicht-behandlungsbezogene Malignome wurden in vier Fällen in der Interventions- und zwei Fällen in der Kontrollgruppe dokumentiert [16].

Eine weitere eingeschlossene Studie berichtete über die hämatologische Sicherheit von Radium-223 aus der ALSYMPCA Studie und versuchte Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine hämatologische Toxizität zu ermitteln [14]. Die Autoren geben für Faktoren, die im Rahmen der Modulation mit einem höheren Risiko für Grad 2-4 hämatologische Ereignissen unter Radium-223 verbunden waren, für Anämien eine größere Ausdehnung der Erkrankung (6-20 vs. < 6 Metastasen; Odds Ratio (OR) 2,76; $P = 0,022$) und einen höheren PSA Wert zu Studienbeginn (OR 1,65; $P = 0,006$), für Neutropenien eine vorherige Doxetaxel-Therapie (OR 3,44; $P = 0,020$) und einen Schmerz-Score (WHO ladder cancer pain score (2 vs. 3) OR 3,58; $P = 0,042$) sowie für Thrombozytopenien eine vorherige Docetaxel-Therapie (OR 2,16; $P = 0,035$) sowie verringerte Werte für Hämoglobin (OR 1,35; $P = 0,008$) oder Blutplättchen (OR 1,44; $P = 0,030$) zu Studienbeginn an [14].

Ergänzend wird in einer weiteren Studie im Rahmen einer Subgruppenanalyse aus der ALSYMPCA Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Radium-223 bei Patienten mit symptomatischem, kastrations-resistenten Prostatakarzinom (CRPC) mit oder ohne Opioidanwendung zu Therapiebeginn untersucht [15]. Dabei erhielten zu Studienbeginn 408 (44 %) ($n(I)=268$ vs. $n(C)=139$) Patienten kein Opioid-Analgetikum und hatten keine dokumentierte Schmerzsymptomatik oder hatten eine milde Schmerzsymptomatik und einen Gebrauch von nicht opioiden Analgetika sowie 513 (56 %) ($n(I)=345$ vs. $n(C)=168$) Patienten, die Opioide bei Bedarf oder regelmäßig anwandten (mit moderater oder schwerer Schmerzsymptomatik) [15]. Die Charakteristika der jeweiligen Subgruppen werden in der Publikation dargestellt. Anzumerken ist, dass die ursprüngliche Studie nicht auf die Analyse dieser Subgruppen ausgerichtet war und es hier trotz Randomisierung bspw. zu Einflüssen auf Grund von Störfaktoren kommen kann. In der Untergruppe der Patienten ohne Opioidanwendung zu Studienbeginn wird für den primären Endpunkt eine medianes Überleben von 16,4 Monaten in der Interventionsgruppe gegenüber 12,8 Monaten in der Kontrollgruppe berichtet (HR 0,70; 95 % KI: 0,52–0,93; $p = 0,013$) [15]. In der Untergruppe der Patienten mit Opioidanwendung zu Studienbeginn wird eine medianes Überleben von 13,9 Monaten in der Interventionsgruppe gegenüber 10,4 Monaten in der Kontrollgruppe berichtet (HR 0,68; 95 % KI: 0,54–0,86; $p = 0,001$) [15]. In Bezug auf unerwünschte Wirkungen (UAW) werden in der Gruppe der nicht-Opioidanwender für Anämien $n(I)=69$ (26 %) vs. $n(C)=38$ (28 %), für Leukopenien $n(I)=12$ (5 %) vs. $n(C)=0$, für Neutropenien $n(I)=11$ (4 %) vs. $n(C)=1$ (1 %), sowie für Thrombozytopenien $n(I)=27$ (10 %) vs. $n(C)=6$ (4 %) beschrieben [15]. In der Gruppe der Opioidanwender werden für Anämien $n(I)=118$ (35 %) vs. $n(C)=54$ (33 %), für Leukopenien $n(I)=13$ (4 %) vs. $n(C)=1$ (1 %), für Neutropenien $n(I)=19$ (6 %) vs. $n(C)=2$ (1 %), sowie für Thrombozytopenien $n(I)=42$ (12 %) vs. $n(C)=11$ (7 %) beschrieben [15]. Als häufigste nicht-hämatologische UAW werden Knochenschmerzen, Übelkeit, Diarrhöe sowie Erschöpfung (Fatigue) beschrieben [15].

Unter den eingeschlossenen Einzelstudien fand sich zudem eine randomisierte, kontrollierte Phase 3 Studie, in der die Gabe von Radium-223 zusätzlich zu Abirateron und Prednison/Prednisolon bei Patienten mit metastasiertem, kastrations-resistentem Prostatakarzinom (mCRPC) untersucht wurde (ERA 223, NCT02043678, Smith et al. Lancet Oncol 2019 [12]). Anzumerken ist die Kategorisierung eines hohen Risikos im Rahmen der Bewertung mit dem Cochrane Risk of Bias Tool in der Kategorie „sonstige Risiken“ in Bezug auf Interessenkonflikte sowie unklare Bewertungen in weiteren Kategorien. Eingeschlossen wurden zwischen 2014 und 2016 806 Patienten (n(I)=401 vs. n(C)=405, ITT) mit einem medianen Alter von 71 (65-77) Jahren in der Interventionsgruppe (I) vs. 71 (66-77) Jahren in der Kontrollgruppe (C) [12]. Die Studie wurde auf Grund einer ungeplanten ad-hoc Analyse im Jahr 2017 vorzeitig entblindet. Die mediane Nachverfolgung für den primären Endpunkt („symptomatic skeletal event-free survival“, „defined as the time from randomization to first symptomatic skeletal event or death from any cause“) betrug dabei 21,2 (Interquartilsabstand (IQR) 17,0-25,8) Monate (SSE-free survival: (I) 22,3 (95 % Konfidenzintervall (KI) 20,4-24,8) Monate vs. (C) 26,0 (KI 21,8-28,3) Monate, HR 1,122 (KI 0,917-1,374)) [12]. Es verstarben 155 (39 %) der 401 eingeschlossenen Interventionspatienten sowie 141 (35 %) der 405 Patienten der Kontrollgruppe (cut-off Februar 2018) [12]. In der Sicherheitsbetrachtung wurden für unerwünschte Wirkungen (UAW) des Grades 3-4 am häufigsten Bluthochdruck (n(I)=43 (11%) vs. n(C)=52 (13%)), für die schwerwiegenden UAW Infektionen des Urogenitaltraktes (n(I)=14 vs. n(C)=9), Pneumonie (8 vs. 10), Rückenschmerz (8 vs. 10), Frakturen (11 vs. 3) sowie Behandlungsbedingte Todesfälle (2 vs. 1) dokumentiert [12]. Die Autoren geben an, dass der größte Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in Bezug auf unerwünschte Wirkungen in der Inzidenz von Frakturen jeglicher Ausprägung lag (n(I)=103 (26%) vs. n(C)=38 (10%)), bezogen auf die betrachtete Population der Sicherheitsbetrachtung n(I)=392 vs. n(C)=394) [12]. Eine weitere Arbeit untersuchte eine Subgruppe der ERA 223 Studie von 114 eingeschlossenen Patienten in Japan (n(I)=57 vs. n(C)=57) mit einem medianen Alter von 73 (44-92) Jahren in der Interventionsgruppe vs. 73 (51-90) Jahren in der Kontrollgruppe [13]. Es verstarben 18 (32%) Patienten in der Interventions- und 20 (36%) in der Kontrollgruppe, wobei als häufigste Ursache eine Progression der Erkrankung angegeben wird [13]. Der primäre Endpunkt (SSE-free survival) wird hier mit (I) 25,5 (20,6-nicht ermittelbar) Monaten vs. 28,7 (19,7-nicht ermittelbar) und einem Hazard Ratio von 0,907 (95% KI 0,501-1,642) berichtet [13]. Es wird von Unterschieden zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bei der Häufigkeit von Frakturen (21,4 % vs. 9,1 %), hepatischen Auffälligkeiten (~50 vs. ~40 %), Anämien vom Grad 3 (8,9 % vs. 1,8 %), verminderter Thrombozytenzahl (10,7 % vs. 1,8 %) sowie peripheren Ödemen (5,4 % vs. 23,6 %) berichtet, wobei 39,3 % (n(I)=22) sowie 49,1% (n(C)=27) schwerwiegende UAW angegeben werden [13].

Hinweis:

Zudem wurden innerhalb der oben beschriebenen systematischen Recherche Studien ermittelt, die nach den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien nicht eingeschlossen werden konnten, aber vielleicht dennoch von Interesse sein könnten:

- Maruzzo et al. 2019, Italien, n=185, Radium-223 im Versorgungskontext, retrospektiv [17],
- Badrising et al. 2019, Niederlande, n=300, Radium-223 im Rahmen eines prospektiven Registers [18],

- Huynh-Le et al. 2019, USA, 2.182 Fälle von UAW im Zusammenhang mit Radium-223 zwischen 2013 und 2018, Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS), Pharmacovigilanz Datenbank, Abstract 2019: [19], aktuelle Publikation 2020: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31902714/>,
- Saad et al 2016, 14 Länder, n=696, Radium-223 mit erlaubten weiteren, gleichzeitigen Therapien, open-label, einarmig, prospektiv [20].

Die Relevanz für die Betrachtung soll noch diskutiert werden. Dabei ist zu beachten, dass diese Studien Zufallsfunde in dieser Recherche sind, bei der u.a. ein Filter für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt wurde, es also möglich ist, dass weitere Studien dieses Studiendesigns nicht ermittelt wurden. Die Studien wurden nicht in Form von Evidenztabelle aufbereitet, zudem liegen einige Publikationen aktuell nicht als Volltext vor [17, 19].

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Radium-223-dichlorid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) 2019.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Radium-223-dichlorid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2014.
3. Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, Reijke TM de: First-line non-cytotoxic therapy in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review of 10 randomised clinical trials. *BJU Int* 2017; 119(6): 831–45.
4. Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, Bayoumi Y: Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 5291–9.
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 213–23.
6. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al.: 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; 15(12): 1397–406.
7. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al.: 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; 15(7): 738–46.
8. 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; 49(3): 211–7.
9. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al.: Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016; 27(5): 868–74.

10. Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al.: Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: A randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8(7): 587–94.
11. Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al.: Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11(1): 20–6.
12. Smith M, Parker C, Saad F, et al.: Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(3): 408–19.
13. Matsubara N, Kimura G, Uemura H, et al.: A randomized, double-blind, comparison of radium-223 and placebo, in combination with abiraterone acetate and prednisolone, in castration-resistant metastatic prostate cancer: Subgroup analysis of Japanese patients in the ERA 223 study. *Int J Clin Oncol* 2020; 25(4): 720–31.
14. Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, et al.: Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(1): 42-52.e8.
15. Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, et al.: Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol* 2016; 70(5): 875–83.
16. Parker CC, Coleman RE, Sartor O, et al.: 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; 73(3): 427–35.
17. Maruzzo M, Basso U, Borsatti E, et al.: Results From a Large, Multicenter, Retrospective Analysis On Radium223 Use in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) in the Triveneto Italian Region. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17(1): e187-e194.
18. Badrising SK, Louhanepessy RD, van der Noort V, et al.: A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. *Int J Cancer* 2019.
19. Huynh-Le MP, Shults RC, Connor M, Hattangadi-Gluth JA: Adverse Events Associated with Radium-223: Disproportionality Analysis of FDA Data Reflecting Worldwide Utilization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105(1): E562-.
20. Saad F, Carles J, Gillessen S, et al.: Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: An international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1306–16.

1.8.10. Lokale Therapie bei mPCa

Stand: 10. November 2020, KK

Systematischen Literaturrecherche zur S3-LL zum Prostatakarzinom:

Es wurde für die 5. Aktualisierung der Leitlinie eine systematische Recherche bis zum 18. September 2020 durchgeführt. Aus insgesamt 624 Treffern systematischer Übersichtsarbeiten konnten sieben eingeschlossen werden [1–7]. Vier Publikationen stammen dabei aus dem Jahr 2020, zwei aus 2019 und eine aus dem Jahr 2018. Der älteste Suchzeitraum umfasste hier die Jahre bis einschließlich 2017, weshalb die insgesamt 2.035 Treffer zu klinischen Studien im Zeitraum eingegrenzt wurden und der Zeitraum von 2018 bis 2020 aus der Recherche ergänzend gescreent wurde (n=509). Hierbei konnte eine randomisierte kontrollierte Phase 3 Studie eingeschlossen werden, die Ergebnisse berichtete [8].

Im Rahmen der Bewertung mit dem AMSTAR II Tool erhielten zwei Artikel die Bewertung „low“ [5, 7], wobei bei Wang et al. 2018 [7] und Xiao et al. 2020 [5] u.a. eine der kritischen sieben Domänen nicht erfüllt wurde (Liste der ausgeschlossenen Volltexte nicht präsentiert); fünf der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten erhielten die Bewertung „critically low“ [1–4, 6], wobei bei Albisinni et al. 2020 [1] u.a. zwei der fünf erfüllbaren kritischen Domänen nicht erreicht werden konnten (keine Liste der ausgeschlossenen Volltexte präsentiert, die Limitationen bezüglich der eingeschlossenen Studien wurden nicht diskutiert und ebenso nicht in Relation zu den Schlussfolgerungen/Bewertungen gesetzt), zudem ist hier anzumerken, dass die eingeschlossenen Studien nur unzureichend deskriptiv beschrieben wurden und es keine Angaben der Autoren zu Interessenkonflikten gibt. Bei Connor et al. 2020 [2] wurden diese zwei der fünf hier erfüllbaren kritischen Domänen ebenso nicht erfüllt, wobei zu ergänzen ist, dass eine Risk of Bias Bewertung vorgenommen wurde und diese auch präsentiert wurde, aber der Einfluss auf die Ergebnisse und Schlussfolgerungen nicht diskutiert wurde. Auch hier wurden die Studien nur unzureichend standardisiert beschrieben. Bei Miura et al. 2020 [3] konnten drei der fünf erfüllbaren kritischen Domänen nicht erfüllt werden (keine Liste der ausgeschlossenen Volltexte präsentiert, keine Bewertung der eingeschlossenen Arbeiten geplant und somit auch keine Berücksichtigung dieser Bewertung im Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse und Schlussfolgerungen). Auch bei Slaoui et al. 2019 [4] konnten diese drei Domänen nicht erfüllt werden, wobei hier ergänzend zu erwähnen ist, dass die eingeschlossenen Studien nur unzureichend deskriptiv beschrieben wurden und die Darstellung der Ergebnisse narrativ erfolgte. Bei Burdett et al. 2019 [6], einer Metaanalyse, wurden vier der sieben kritischen Domänen nicht erfüllt (keine Liste der ausgeschlossenen Volltexte präsentiert, keine Erhebung des Risk of Bias in den eingeschlossenen Studien und damit keine Berücksichtigung dieser Bewertung bei der Analyse sowie der Diskussion der Limitationen und der Relation zu den Schlussfolgerungen; zudem wurde nicht auf den Publication Bias geprüft).

Die eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studie wurde mit dem Cochrane Risk of Bias Tool bewertet, wobei die Domäne Performance Bias mit einem „high“ bewertet wurde, u.a. auf Grund der nicht möglichen Verblindung, daher erfolgte auch die Bewertung der Domäne Detection Bias mit einem „unclear“, da dies Einfluss auf die Endpunkterhebung haben könnte, auch wenn die Autoren berichten, dass die Messungen der Hauptendpunkte objektiv war sowie nicht eindeutig hervorgeht, ob die Bewertung der Endpunkte verblindet erfolgte. Zudem erhielt die Studie in der Domäne Other Bias ein „unclear“, da beschrieben wird, dass die Mitarbeiter eines Geldgebers (UK Medical Re-

search Council) zum Design der Studie, der Datenerhebung sowie Auswertung und Interpretation beitragen. Alle anderen bewerteten Domänen erhielten die Bewertung eines geringen Risikos.

Zudem wurden die nachfolgend aufgeführten Artikel identifiziert, die nicht die Einschlusskriterien erfüllten, aber eventuell dennoch von Interesse sein könnten, ggf. auch für eine andere AG. Diese Artikel wurden weder bewertet noch separat aufbereitet. Achard et al. *Acta Oncol* 2020 [9] Strahlentherapie bei rezidivierendem, oligometastasierten PCa mit Lymphknotenbeteiligung (Übersichtsartikel, aktuell nicht als Volltext verfügbar), Bruycker et al. *World J Urol* 2020 [10] klinische Perspektiven für die Therapie bei oligometastasiertem PCa (Recherche in klinischen Studienregistern), Enikeev et al. *Clin Genitourin Cancer* 2020 [11] Active Surveillance for intermediate-risk PCa (Metaanalyse, Volltext aktuell nicht verfügbar), Holmes et al. *World J Urol* 2020 [12] Scoping Review zu interdisziplinären Teams und Entscheidungsfindung bei fortgeschrittenem PCa, Knipper et al. *Der Urologe* 2020 [13] Behandlungskonzepte bei oligometastasiertem PCa (Expertenbericht, Volltext aktuell nicht verfügbar), Moris et al. 2020 [14] primäre Behandlung des lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen PCa mit hohem Risiko, Preisser et al. *Eur Urol Oncol* 2020 [15] Stratifikation und Behandlung des PCa mit intermediärem Risiko (Volltext aktuell nicht verfügbar), Rosenberg et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 [16] RS-RALP vs. Standard RALP bei lokal begrenztem PCa, Terrisse et al. *JAMA Oncol* 2020 [17] Radioisotope - Gesamtüberleben bei Metastasen im Knochen in CRPCa (Metaanalyse, 6 RCT), Walz et al. 2020 [18] lokale Behandlungsstrategien bei mHSPC (Überblicksartikel), Wang et al. *World J Surg Oncol* 2020 [19] radikale Prostatektomie und Strahlentherapie bei Prostatakarzinom mit hohem Risiko (Metaanalyse), Yan et al. *Br J Radiol* 2020 [20] SBRT bei oligometastasiertem PCa (Metaanalyse von 10 Kohortenstudien), Al-Shafa et al. *Front Oncol* 2019 [21] andauernde Studien zu SABR bei oligometastasiertem PCa (klinisches Studienregister durchsucht), Battaglia et al. 2019 [22] Übersichtsartikel zum Management von oligometastasiertem PCa, Nason und Hamilton *Curr Opin Support Palliat Care* 2019 [23] Behandlung des Primärtumors bei mPCa (Überblicksartikel, aktuell nicht als Volltext verfügbar), Ploussard et al. *Eur Urol* 2019 [24] Salvage-Lymphknotendisektion bei rezidivierendem PCa, Zhang et al. *Int J Surg* 2019 [25] Netzwerkmetaanalyse für therapeutische Regime bei mPCa (aktuell nicht als Volltext verfügbar), Bibault *Bull Cancer* 2018 [26] SBRT bei oligometastasiertem PCa (Überblicksartikel, Artikel in Französisch), Chen et al. *Neoplasma* 2018 [27] Gesamtüberleben unterschiedlicher Therapiestrategien bei PCa T1-T3 (Netzwerkmetaanalyse), Shaikh et al. *Am J Clin Oncol* 2018 [28] adjuvante Strahlentherapie vs. abwartende Strategien bei PCa T3, Tilki et al. *Int J Urol* 2018 [29] lokale Behandlungsmethoden bei mPCa (Überblicksartikel), Bleser et al. *Curr Opin Urol* 2017 [30] Strahlentherapie als MDT bei oligometastasiertem PCa (Überblicksartikel), Wu et al. *Oncotarget* 2017 [31] Behandlungen des fortgeschrittenen/metastasierten PCa (Netzwerkmetaanalyse), Bayne et al. *Eur Urol* 2016 [32] Behandlung des Primärtumors bei mPCa (Überblicksartikel, Suchzeitraum 1990 - Sep 2014), Ost et al. *Eur Urol* 2015 [33] MDT nach kurativer Behandlung (Suchzeitraum 1946 - Feb 2014; 15 einarmige Studien eingeschlossen), Morgan et al. *Radiother Oncol* 2008 [34] adjuvante Strahlentherapie nach einer radikalen Prostatektomie bei PCa T3 (Metaanalyse).

Albisinni et al. 2020 führten eine systematische Recherche in PubMed, Embase und dem Web of Science durch, die auf eine narrative Suche aufbaute [1]. Sie suchten nach Publikationen zu translationalen Studien, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, prospektiven Studien sowie randomisierten kontrollierten Studien, die Patienten mit rezidivierendem Prostatakarzinom untersuchten, die eine Metastasen-gezielte Therapie erhielten gegenüber einer Active Surveillance oder einer Androgendeprivationstherapie (ADT) [1]. Eine Bewertung mit dem Cochrane Risk of Bias Tool wurde angegeben [1].

Als betrachtete Endpunkte wurden die Zeit bis zu einer ADT, das progressionsfreie Überleben, das metastasenfreie Überleben sowie onkologische Outcomes benannt [1]. Die Abbildung 1 in der Publikation gibt an, dass 10 Studien eingeschlossen wurden; der Text beschreibt, dass darunter keine randomisierte kontrollierte Studie der Phase 3 war [1]. Es wurden drei prospektive Studien beschrieben und angegeben, dass hier Limitationen zu beachten sind sowie es einen Mangel an Studien hoher Qualität der Evidenz gibt [1]. Da die Ergebnisse in der Publikation sehr unübersichtlich und eher narrativ berichtet wurden, wird auf die Darstellung verzichtet und darauf hingewiesen, dass diese Arbeit nach sehr strengen Kriterien ausgeschlossen werden müsste, da die Dokumentation der Methodik nicht vertrauenswürdig erscheint.

Connor et al. 2020 durchsuchten Medline, Embase, die Cochrane Datenbanken und klinische Studienregister bis zum März 2020 nach Studien, die Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (M1a-c, wiederkehrend oder oligometastasiert mit bis zu 10 Metastasen) untersuchten, die eine chirurgische Behandlung oder eine stereotaktisch-ablative Bestrahlung (SABR) erhielten nachdem der Primärtumor behandelt wurde [2]. Ausgeschlossen wurden u.a. Übersichtsartikel, Kostenanalysen sowie Kommentare und Konferenzabstracts [2]. Als betrachtete Endpunkte wurden das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS), das ADT-freie Überleben (ADT-FS) sowie Komplikationen bei der Behandlung beschrieben [2]. Die eingeschlossenen vier Studien (n=169 Patienten, medianes Alter Range 43-75 Jahre; n=2 RCT, ORIOLE, STOMP, Phase 2 und n=2 einarmige Studien (POPSTAR, MSKCC)) wurden mit dem Cochrane Risk of Bias Tool bzw. dem ROBINS-I Tool bewertet und eine Bewertung der Qualität der Evidenz nach dem GRADE System durchgeführt [2]. Die RCT erhielten eine Bewertung mit einigen Bedenken in vier der geprüften Domänen des Cochrane Risk of Bias Tools [2]. Zudem bewerteten die Autoren die Qualität der Evidenz für das PFS als sehr gering, für das ADT-FS als gering, für die SARB Toxizität als gering sowie für chirurgische Komplikationen als sehr gering [2]. Als mediane Nachverfolgungszeit wurde eine Spanne von 18,8 Monaten bis 40 Monaten angegeben, für das PFS in der Übersichtstabelle für die Interventionsgruppe als nicht erreicht gegenüber 31 Monaten (im Text werden hier 5,8 Monate angegeben; Hazard ratio (HR) 0,30 (95% Konfidenz Intervall (KI) 0,11–0,81), p = 0,02; eine Studie, ORIOLE, n=54), für das ADT-freie Überleben median 21 Monate gegenüber 13 Monaten (HR 0,60 (95% KI 0,40–0,90) p = 0,11; eine Studie, STOMP, n=62), für Komplikationen des Grades I bei der SABR wurden aus ORIOLE 80,5 % (n=29 von n=36) sowie für STOMP 19,4 % (n=6 aus n=31) berichtet [2]. Es ist anzumerken, dass es sich bei beiden randomisierten Studien um als Phase 2 klassifizierte Studien mit geringer Fallzahl handelt. Für eine Studie geben die Autoren selbst an, dass der primäre Endpunkt der Studie die Machbarkeit war. Eine statistische Auswertung ist insgesamt kritisch zu hinterfragen, insbesondere in Bezug auf eine adäquate Fallzahlschätzung. Die Autoren geben die Limitationen in der Diskussion an und berichten bspw. von der Heterogenität, der Studiengröße, dem Fehlen von Vergleichen sowie Unterschieden in der Definition der Endpunkte [2]. Auch Albisinni et al. 2020 (s.o.) berichteten u.a. von diesen beiden Studien [1].

Miura et al. 2020 durchsuchten PubMed, das Web of Science sowie die Cochrane Datenbanken bis zum Dezember 2019 nach englischsprachig publizierten, prospektiven klinischen Studien oder Kohortenstudien, die Patienten mit einem Alter von über 18 Jahren mit einem oligometastasierten Prostatakarzinom und einer lokalen Therapie (Strahlentherapie, Prostatektomie) oder einer metastasengerichteten Therapie (MDT) untersuchten [3]. Ausgeschlossen wurden dabei u.a. Untersuchungen, die Patienten mit mehr als 5 entfernten Metastasen betrachteten, Übersichtsarbeiten, Metaanalysen oder Leitlinien, Fallberichte oder Editorials waren [3]. Betrachtet werden sollten die Sicherheit sowie onkologische Ergebnisse [3]. Eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen

Studien war nicht vorgesehen [3]. Die Autoren schlossen insgesamt 81 Studien ein, über die sie narrativ berichteten und die Limitationen diskutierten – 22 Studien bezogen sich auf lokale Therapien, 29 Studien auf eine MDT (nur die Lymphknoten betreffend) sowie 30 Studien auf eine MDT (oligometastasiertes PCa) [3]. Insgesamt wurde von einem großen Anteil retrospektiver Studien berichtet sowie von zwei randomisierten kontrollierten Studien (HORRAD, Phase 2 und STAMPEDE, Phase 3) [3]. Auf eine Ergebnisdarstellung wird an dieser Stelle verzichtet. Ergänzend ist zu erwähnen, dass die Autoren angeben, dass es keine allgemeingültige Definition eines oligometastasierten Prostatakarzinoms unter den Studien gab und dass diese u.a. in der Anzahl an Metastasen, unterschiedlicher Verortung sowie basierend auf sehr unterschiedlichen diagnostischen Darstellungsmethoden erfolgte [3].

Xiao et al. 2020 durchsuchten PubMed, Embase, das Web of Science sowie Referenzlisten der Artikel bis zum Mai 2020 nach englischsprachig publizierten Originalstudien, die lokale Therapien (radikale Prostatektomie und Strahlentherapie) oder keine lokale Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom untersuchten [5]. Sie schlossen Arbeiten mit verfügbaren Daten ein, die die interessierenden Endpunkte untersuchten (Gesamtüberleben (OS), Mortalität (ACM), sowie erkrankungsspezifische Mortalität (CSM)) und bewerteten diese mit der Newcastle-Ottawa Scale [5]. Insgesamt schlossen sie 12 Studien ein (n=78,864 Patienten), die alle ein retrospektives Studiendesign aufwiesen (vergleichende Kohortenstudien mit 28 unterschiedlichen Vergleichen), wobei dies in der Darstellung nicht sehr detailliert erläutert wird [5]. Die Autoren geben an, keine randomisierte kontrollierte Studie ermittelt zu haben [5]. Die untersuchten Endpunkte werden im Rahmen einer Metaanalyse berichtet, wobei anzumerken ist, dass das Design und die Methodik der unterschiedlichen Kohortenstudien hier wichtige Aspekte darstellen, die aus der Arbeit selbst leider nicht klar nachvollziehbar sind. Dies und der Mangel an Ergebnissen aus randomisierten kontrollierten Studien führte dazu, dass eine Zusammenfassung hier nicht erfolgte.

Burdett et al. 2019 durchsuchten MEDLINE, EMBASE, ClinicalTrials.gov und die Cochranedatenbanken sowie ergänzend Konferenzabstracts und Referenzlisten bis zum Juni 2018 nach publizierten, nicht publizierten sowie noch andauernden randomisierten kontrollierten Studien, die Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) untersuchten, die mit einer Erstlinien Hormontherapie (Androgendeprivationstherapie = ADT) starteten oder auf diese bereits ansprachen [6]. Als Vergleich wurde dabei eine Strahlentherapie zusätzlich zu einer ADT gegenüber einer ADT allein betrachtet, wobei zusätzliche Behandlungen, bspw. mit Docetaxel oder Abirateron, möglich waren [6]. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben betrachtet, ergänzt um weitere sekundäre Endpunkte, die u.a. die Toxizität der Strahlentherapie beinhalteten [6]. Eingeschlossen wurden drei Studien, wobei eine noch andauerte (PEACE-1) sowie zwei bereits beendet waren (HORRAD n=432, STAMPEDE n=1.694) [6]. Die beiden letztgenannten wurden in die Metaanalyse eingeschlossen und zuvor mit dem Cochrane Risk of Bias Tool mit einem geringen Risiko bewertet [6]. Es wurden aus beiden Studien 969 Todesfälle unter insgesamt 2.126 Männern berichtet, wobei für das Gesamtüberleben eine Hazard Ratio (HR) von 0,92 (95 % Konfidenz Intervall (KI) 0,81–1,04), P = 0,195; Chi-Quadrat 0,08, Freiheitsgrade = 1, P = 0,78 angegeben wurde [6]. Auf eine weitere Darstellung der Ergebnisse der Übersichtsarbeit wird an dieser Stelle verzichtet, da aus der STAMPEDE Studie weiter unten direkt berichtet wird.

Slaoui et al. 2019 durchsuchten MEDLINE, Embase, die Cochrane Datenbanken, CINAHAL sowie Gogle Scholar und Konferenzabstracts bis zum November 2018 nach in englischer Sprache publizierten, vergleichenden Studien (translational, Kohortenstudien,

Fall-Kontrollstudien, prospektiven Studien), die Patienten mit oligometastasiertem Prostatakarzinom untersuchten, welche eine lokale und eine metastasengerichtete Therapie (MDT) im Vergleich zu dem Standard of Care (hier definiert als Androgendepivations-therapie mit Taxanen oder Abirateron) erhielten [4]. Fallberichte, Editorials und Meinungsäußerungen wurden aus methodischen Gründen ausgeschlossen [4]. Betrachtet wurden onkologische Ergebnisse wie das metastasenfremie Überleben, das Krankheitspezifische Überleben sowie das Gesamtüberleben neben der Progression einer lokalen Symptomatik sowie der Notwendigkeit einer Operation auf Grund dieser Symptomatik [4]. Insgesamt schlossen die Autoren 36 Arbeiten ein, die sie, wie oben beschrieben, keiner Qualitätsbewertung unterzogen und aus denen sie narrativ berichteten [4]. Dabei wurde unter anderem Stellung genommen zur Definition einer oligometastasierten Erkrankung, zur Rationale für eine lokale und eine metastasengerichtete Therapie (MDT), zur Rolle der Prostatektomie, der Strahlentherapie sowie der MDT und ergänzend andauernden Studien [4]. Da die eingeschlossenen 36 Arbeiten nicht als Übersicht berichtet wurden sowie nur unzureichend deskriptiv beschrieben wurden, ist es schwierig zu beurteilen, ob hier möglicherweise selektiv berichtet wurde. Für die Prostatektomie wurden dabei Machbarkeitsstudien, retrospektive Studien und explorative Studien angegeben, für die Strahlentherapie, retrospektive Analysen sowie zwei randomisierte kontrollierte Studien (HORRAD Phase 2, STAMPEDE Phase 3) sowie für die MDT retrospektive Studien und prospektive Studien, darunter zwei Studien der Phase 2 (STOMP, ORIOLE) [4]. Auf eine Zusammenfassung des narrativen Berichts wird an dieser Stelle verzichtet, angemerkt sei aber der Hinweis der Autoren darauf, dass der Begriff oligometastasierte Erkrankung das erste Mal im Jahr 1995 beschrieben wurden, dass sich hier keine einheitliche Definition findet, was auch in der Entwicklung im Hinblick auf die Bildgebung/Darstellungsmöglichkeiten gesehen wurde und dass die Literatur schlussfolgern lässt, dass fünf Variablen im Kontext der Definition von Relevanz seien (die Unterscheidung zwischen synchronen und metachronen Metastasen, der Anzahl und Lokalisation der betroffenen Regionen, dem Status einer Kastationsresistenz, dem genutzten Verfahren der Darstellung/Charakterisierung [4]. Zudem fügen die Autoren drei Kategorien an, die sie identifizieren konnten (neue Oligometastasen (synchron), wiederkehrende Oligometastasen (metachron), fortschreitende Oligometastasen (induced, Progression) [4].

Wang et al. 2018 durchsuchten PubMed, EMBASE und das Web of Science bis September 2017 nach englischsprachig publizierten Studien, die Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom untersuchten und dabei die radikale Prostatektomie betrachteten und ausreichende Daten für eine Metaanalyse zur Verfügung stellten [7]. Sie untersuchten die erkrankungsbezogene Mortalität (CMS) sowie das Gesamtüberleben (OS) und bewerteten die eingeschlossenen Studien mit der Newcastle-Ottawa Scale (NOS) für nicht randomisierte Studien [7]. Sie schlossen insgesamt neun retrospektive Kohortenstudien (n=36.947 Patienten) ein, die die radikale Prostatektomie (RP) im Vergleich zu keiner lokalen Therapie (NLT) und/oder einer Strahlentherapie betrachteten, wobei für den Vergleich der RP vs. NLT drei Studien primär OS betrachteten und fünf CSM [7]. Die Autoren berichteten keine randomisierte kontrollierte Studie der Phase 3, weshalb u.a. auf eine zusammenfassende Ergebnisdarstellung verzichtet wird. Ergänzend ist anzumerken, dass das Zusammenfassen von retrospektiven Analysen, insbesondere, wenn diese unterschiedliche Interventionen untersuchten, kritisch zu hinterfragen ist und es sich empfiehlt Heterogenität zunächst unter klinischen Aspekten zu betrachten, bevor eine statistische Methode zur Anwendung kommt. Zu Ergebnissen in Bezug auf Sicherheitsendpunkte wird in der Arbeit keine Stellung genommen.

Parker et al. 2018 führten eine randomisierte kontrollierte Studie der Phase 3 durch, in die sie zwischen Januar 2013 und September 2016 in der Schweiz sowie dem Vereinigten Königreich (UK) insgesamt 2.061 Patienten (medianes Alter 68 Jahre (Interquartilsabstand (IQR) 63-73 Jahre)) einschlossen - 1.032 Patienten in die Interventionsgruppe sowie 1.029 Patienten in die Kontrollgruppe (STAMPEDE, NCT00268476) [8]. Eingeschlossen wurden dabei Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasierten Prostatakarzinom, die zuvor keine radikale Behandlung erhielten und keine klinisch signifikanten, kardiovaskulären Erkrankungen sowie keine Kontraindikationen für eine Strahlentherapie aufwiesen [8]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten ergänzend zum Standard of Care eine Strahlentherapie („external-beam radiotherapy to the prostate“), Patienten der Kontrollgruppe den Standard of Care, der definiert war als Androgendeprivationstherapie [8]. Zudem war eine ergänzende Behandlung mit Docetaxel mit oder ohne Prednisolon möglich, nach der Zulassung in UK im Dezember 2015 [8]. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben untersucht, wobei weitere sekundäre Endpunkte angegeben wurden [8]. Als mediane Nachbeobachtungszeit wurden 37 Monate (IQR 24-48 Monate) angegeben [8]. Zudem wurden 370 Todesfälle in der Interventionsgruppe sowie 391 Todesfälle in der Kontrollgruppe berichtet, wobei eine mediane Überlebenszeit von 48 Monaten (IQR 27-nicht erreicht) für die Patienten der Interventionsgruppe gegenüber 46 Monaten (IQR 27-nicht erreicht) für die Patienten der Kontrollgruppe dokumentiert wurden [8]. Der primäre Endpunkt wird mit dem Gesamtüberleben nach drei Jahren mit 65 % für die Interventionsgruppe sowie 62 % für die Kontrollgruppe berichtet, wobei als mediane Überlebenszeit hier 42,6 Monate für die Interventionsgruppe und 41,6 Monate für die Kontrollgruppe angegeben wurden (adjustierte Hazard Ratio (HR) 0,92 (95 % Konfidenz Intervall (KI) 0,80–1,06; p=0,266) [8]. In Bezug auf multiples Testen und einen hierarchischen statistischen Analyseplan ist anzumerken, dass an dieser Stelle die Testung der nachfolgenden Endpunkte methodisch nicht erfolgen würde. Unerwünschte Ereignisse (adverse Events (AE)) wurden mit n=2.028 zum Sechsmonatszeitpunkt angegeben [8]. Es ist anzumerken, dass die weitere Darstellung dieser Aspekte sehr unübersichtlich und selektiv erfolgte.

Literatur

1. Albisinni S, van Damme J, Aoun F, Bou Kheir G, Roumeguère T, Nunzio C de: A systematic review of imaging-guided metastasis-directed therapy for oligorecurrent prostate cancer: Revolution or devolution? *Minerva Urol Nefrol* 2020; 72(3): 279–91.
2. Connor MJ, Smith A, Miah S, et al.: Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. *Eur Urol Oncol* 2020.
3. Miura N, Pradere B, Mori K, et al.: Metastasis-directed therapy and prostate-targeted therapy in oligometastatic prostate cancer: A systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2020.
4. Slaoui A, Albisinni S, Aoun F, et al.: A systematic review of contemporary management of oligometastatic prostate cancer: Fighting a challenge or tilting at windmills? *Germany* 2019 Nov.
5. Xiao M, Cong R, Zhang Q, Xiang W, Xiao H: Might definitive local therapy of the primary tumor improve the survival benefits of metastatic prostate cancer?-evidence from a meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2020; 9(3): 648–60.

6. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al.: Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 76(1): 115–24.
7. Wang Y, Qin Z, Wang Y, et al.: The role of radical prostatectomy for the treatment of metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep* 2018; 38(1): BSR20171379.
8. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al.: Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10162): 2353–66.
9. Achard V, Bottero M, Rouzaud M, et al.: Radiotherapy treatment volumes for oligorecurrent nodal prostate cancer: A systematic review. *Acta Oncol* 2020; 59(10): 1224–34.
10. Bruycker A de, Tran PT, Achtman AH, Ost P: Clinical perspectives from ongoing trials in oligometastatic or oligorecurrent prostate cancer: An analysis of clinical trials registries. *World J Urol* 2020.
11. Enikeev D, Morozov A, Taratkin M, et al.: Active Surveillance for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Current Protocols and Outcomes. *Clin Genitourin Cancer* 2020: [Epub ahead of print].
12. Holmes A, Kelly BD, Perera M, Eapen RS, Bolton DM, Lawrentschuk N: A systematic scoping review of multidisciplinary cancer team and decision-making in the management of men with advanced prostate cancer. *World J Urol* 2020.
13. Knipper S, Graefen M, Hadaschik B, Wiegel T: Therapiekonzepte beim primär oligometastasierten Prostatakarzinom. *Urologe A* 2020; 59(6): 659–64.
14. Moris L, Cumberbatch MG, van den Broeck T, et al.: Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *Eur Urol* 2020; 77(5): 614–27.
15. Preisser F, Cooperberg MR, Crook J, et al.: Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. *Eur Urol Oncol* 2020; 3(3): 270–80.
16. Rosenberg JE, Jung JH, Edgerton Z, et al.: Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8(8): CD013641.
17. Terrisse S, Karamouza E, Parker CC, et al.: Overall Survival in Men With Bone Metastases From Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Bone-Targeting Radioisotopes: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2020; 6(2): 206–16.
18. Walz J, Pignot G, Fakhfakh S, et al.: Metastatic hormone sensitive prostate cancer: Local treatment strategies. *World J Urol* 2020: [Epub ahead of print].
19. Wang Z, Ni Y, Chen J, et al.: The efficacy and safety of radical prostatectomy and radiotherapy in high-risk prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020; 18(1): 42.

20. Yan M, Moideen N, Bratti VF, Moraes FYd: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in metachronous oligometastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis on the current prospective evidence. *Br J Radiol* 2020: [Epub ahead of print].
21. Al-Shafa F, Arifin AJ, Rodrigues GB, Palma DA, Louie AV: A Review of Ongoing Trials of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligometastatic Cancers: Where Will the Evidence Lead? *Front Oncol* 2019; 9: 543.
22. Battaglia A, Meerleer G de, Tosco L, et al.: Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Eur Urol Oncol* 2019; 2(2): 174-88.
23. Nason GJ, Hamilton RJ: Treating the primary in metastatic prostate cancer: Where do we stand? *Curr Opin Support Palliat Care* 2019; 13(3): 243-8.
24. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, et al.: Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2019; 76(4): 493-504.
25. Zhang Q, Cheng H, Wang Y, et al.: Different therapeutic regimens in the treatment of metastatic prostate cancer by performing a Bayesian network meta-analysis. *Int J Surg* 2019; 66: 28-36.
26. Bibault J-E: Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic prostate cancer. *Bull Cancer* 2018; 105(1): 120-5.
27. Chen SY, Du Y, Shao Q, Li JS, Chen HY: Evaluation of overall survival rate of different therapies in the treatment of T1-T3 prostate cancer: A network meta-analysis. *Neoplasma* 2018; 65(3): 398-405.
28. Shaikh MP, Alite F, Wu M-J, Solanki AA, Harkenrider MM: Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See Strategy for Pathologic T3 or Margin-Positive Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol* 2018; 41(8): 730-8.
29. Tilki D, Pompe RS, Bandini M, et al.: Local treatment for metastatic prostate cancer: A systematic review. *Int J Urol* 2018; 25(5): 390-403.
30. Bleser E de, Tran PT, Ost P: Radiotherapy as metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2017; 27(6): 587-95.
31. Wu J, Chen W-K, Zhang W, et al.: Network meta-analysis of the efficacy and adverse effects of several treatments for advanced/metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2017; 8(35): 59709-19.
32. Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR, et al.: Treatment of the Primary Tumor in Metastatic Prostate Cancer: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Urol* 2016; 69(5): 775-87.
33. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al.: Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. Switzerland 2015 May.
34. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H: Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive

prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2008; 88(1): 1-9.

1.8.11. Adjuvante vs. Salvage Strahlentherapie

Stand: 28. Oktober 2020, KK

Hinweis:

Sucht man unter ClinicalTrial.gov allgemein nach klinischen Studien zur Salvage Strahlentherapie bei Prostatakarzinom, finden sich 140 Einträge, darunter 34, die als Phase 3 Studien klassifiziert sind.⁴⁴

Systematischen Literaturrecherche zur S3-LL zum Prostatakarzinom:

Zur adjuvanten Strahlentherapie gegenüber der Salvage-Strahlentherapie wurde eine systematische Recherche bis zum 09. Oktober 2020 in der Datenbank MEDLINE via PubMed durchgeführt. Dabei konnten vier systematische Übersichtsarbeiten [1–4] sowie drei Publikationen klinischer Studien [5–7] eingeschlossen werden.

Im Rahmen der Bewertung mit dem AMSTAR II Tool erhielten zwei [1, 2] systematische Übersichtsarbeiten die Bewertung „critically low“. Bei Sachdev et al. 2020 [1] wurden dabei u.a. drei der erfüllbaren fünf kritischen Domänen nicht erfüllt (keine Liste der ausgeschlossenen Volltexte präsentiert, keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien und damit auch keine Berücksichtigung dieser Bewertung im Hinblick auf die Diskussion der Ergebnisse), zudem ist hier anzumerken, dass die Methodik sehr sparsam berichtet ist und die 27 eingeschlossenen Studien unübersichtlich berichtet werden. Bei Vale et al. 2020 [2] konnten u.a. zwei der sieben kritischen Domänen nicht erfüllt werden (keine Präsentation der ausgeschlossenen Studien sowie keine Analyse möglicherweise fehlender Ergebnisse), wobei anzumerken ist, dass das AMSTAR II Tool hier nur bedingt geeignet für die Bewertung ist, da zum einen in klinischen Studienregistern nach andauernden Studien gesucht wurde und nicht in Publikationsdatenbanken sowie die Autoren angeben, aggregierte Daten aus andauernden Studien auszuwerten, die noch nicht berichtet wurden. Nach sehr strengen Kriterien wäre diese Arbeit im Rahmen der Recherche ausgeschlossen worden. Ergänzend ist in der Publikation sehr umfänglich zur Methodik berichtet, allerdings fehlen bspw. genauere Angaben zur Suche, wobei man in der Registrierung findet, dass durch die Studiengruppe auch Arbeiten zusätzlich eingebracht werden konnten und Kongressregister durchsucht wurden. Zudem ist anzufügen, dass die Koautoren der Übersichtsarbeit ebenfalls Autoren der drei eingeschlossenen Studien sind und explizit angegeben ist, dass der korrespondierende Autor Zugang zu den berichteten Ergebnissen hatten, aber nicht zu den zugrundeliegenden Daten und dass die Förderung der Studie keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Umsetzung und die Auswertung hatte – hier ist auf die Interessenkonflikterklärungen der Koautoren hinzuweisen. Die beiden weiteren systematischen Übersichtsarbeiten wurden nicht bewertet und aufbereitet, da sie einen älteren Recherchezeitraum aufwiesen und keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien einschlossen.

Im Rahmen der Bewertung der eingeschlossenen klinischen Studien mit dem Cochrane Risk of Bias Tool erhielt die Arbeit von Kneebone et al. 2020 [5] in der Domäne Performance Bias ein hohes Risiko, da die Zuteilung zu den Studiengruppen nicht verblindet war sowie in den Domänen Detection Bias, Attrition Bias und Other Bias ein „unclear“,

⁴⁴ ClinicalTrials.gov (Stand 21.10.2020) https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=salvage+radiation+therapy&cond=Prostatic+Neoplasms&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply

da nicht eindeutig hervorging, ob die fehlende Verblindung einen Einfluss auf die Endpunkterhebung sowie Auswertung hatte und aus der Rekrutierungsdokumentation sichtbar war, dass aus 166 randomisierten Patienten der Interventionsgruppe sowie 167 randomisierten Patienten der Kontrollgruppe $n=7$ vs. $n=12$ nicht die zugewiesene Studienbehandlung erhielten, $n=154$ vs. $n=153$ das Follow-up vollständig durchliefen, $n=3$ vs. $n=5$ als „lost-to-follow-up“ klassifiziert wurden sowie $n=2$ vs. $n=4$ Patienten ihre Einwilligung in die Studie zurückzogen und nicht klar ist, welchen Einfluss dies auf die Erhebung der Endpunkte hatte bzw. wie damit umgegangen wurde. Zudem wurden von den Autoren eine Vielzahl an Geldgebern berichtet, wobei die Autoren erklären, dass diese keinen Einfluss auf die Studie, deren Umsetzung und Auswertung hatten, dies aber unklar bleibt, da nicht dargestellt ist, wie die Gelder verwendet wurden. Die Arbeit von Parker et al. 2020 [6] erhielt ebenfalls in der Domäne Performance Bias ein „high“ in der Risikobewertung, da es sich um eine open-label-Studie handelte sowie ein „unclear“ in den Domänen Detection Bias, Attrition Bias sowie Other Bias, u.a. da die fehlende Verblindung Einfluss auf die Endpunkterhebung haben kann und der Umgang damit nicht berichtet wurde sowie für insgesamt 1.396 randomisierte Patienten uneindeutig beschrieben wurde, dass für 33 Patienten der Interventionsgruppe sowie 54 Patienten der Kontrollgruppe keine dokumentierten Daten aus den letzten 18 Monaten vorlagen und diese Patienten zuletzt lebend gesehen wurden, was nicht näher spezifiziert wurde. Zudem berichteten die Autoren die Geldgeber für die Studie und dass diese keine Rolle im Studiendesign, der Datenerhebung sowie der Ergebnisanalyse hatten, aber unklar bleibt, welchen Einfluss die Gelder auf die Studie hatten. Die Arbeit von Sargos et al. 2020 [7] erhielt ebenfalls ein „high“ in der Risikobewertung des Performance Bias, da auch diese Studie open-label durchgeführt wurde und zudem ein „unclear“ in der Bewertung der Domänen Detection Bias, Attrition Bias und Other Bias. Dies erfolgte u.a. da für 205 vs. 115 von 212 vs. 212 randomisierten Patienten berichtet wurde, dass diese mit der Studienbehandlung starteten, wobei eine ITT-Analyse berichtet wurde, aber ebenso für $n=5$ vs. $n=3$ Patienten, dass diese ihre Einwilligung in die Studie zurückzogen, dass für einen Patienten der Interventionsgruppe Daten fehlten sowie sieben Patienten der Kontrollgruppe als „lost to follow-up“ klassifiziert wurden. Für die Erhebung der Lebensqualität wurde angegeben, dass fehlende Daten nicht ersetzt wurden. Weitere Hinweise zum Umgang mit fehlenden/unbekannten/nicht mehr zu erhebenden Daten erfolgten nicht. Für einen der finanziellen Förderer der Studie wird berichtet, dass dieser keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Datenerhebung sowie Auswertung hatte. Allerdings wurde auch berichtet, dass es eine weitere Förderung gab. Dies führte zur Bewertung mit einem „unclear“.

Zudem wurden die nachfolgenden Artikel identifiziert, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, aber ggf. dennoch interessant für diese oder eine andere Arbeitsgruppe sein könnten. Diese Arbeiten wurden nicht bewertet und nicht aufbereitet. Marra et al. Eur Urol 2020 [8] Management von Patienten mit Lymphknoten-positivem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie (drei RCT⁴⁵ eingeschlossen), Hackman et al. Eur

⁴⁵ Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472–9.

Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781–8.

Hussain M, Tangen CM, Thompson IM, et al. Phase III intergroup trial of adjuvant androgen deprivation with or without mitoxantrone plus prednisone in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921. *J Clin Oncol* 2018;36:1498–504.

Urol 2019 [9] adjuvante Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie gegenüber Prostatektomie allein (RCT, NCT02668718), Ghadjar et al. Strahlenther Onkol 2018 [10] Androgendeprivationstherapie und Salvage-Strahlentherapie bei Prostatakarzinom (Überblicksartikel, Einschluss von zwei RCT⁴⁶ und neun retrospektiven Fallserien), Stranne Scand J Urol 2018 [11] randomisierte Studie zur radikalen Prostatektomie vs. primären Strahlentherapie ergänzt zur Androgendeprivationstherapie (Publikation eines Studienprotokolls), Gandaglia et al. Eur Urol 2017 [12] Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie (systematische Übersichtsarbeit, Einschluss von drei RCT⁴⁷), Isharwal and Stephenson Expert Rev Anticancer Ther 2017 [13] Strahlentherapie nach Prostatektomie bei lokal rezidivierendem Prostatakarzinom (Überblicksartikel, Expertenbericht), Wallis et al. MDM Policy Pract 2017 [14] adjuvante vs. Salvage-Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie (Markovmodell, Simulation), Ku et al. Korean J Urol 2015 [15] Langzeitergebnisse (5 und 10-Jahres-Outcomes) für eine postoperative Strahlentherapie (systematische Übersichtsarbeit, Einschluss von drei RCT, wie bei Gandaglia et al. Eur Urol 2017), Ost et al. Eur Urol 2015 [16] Metastasen-gezielte Therapie (MDT) nach einer kurativen Behandlung, Ploussard et al. J Urol 2015 [17] Management von Patienten mit Rezidiv (Lymphknoten-Beteiligung) nach primärem lokaler Behandlung (Überblicksartikel, Expertenbericht), Trada et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015 [18] Qualitätskontrolle, Faktorenanalyse in klinischen Studien, Pearse et al. BJU Int 2014 [19] Zeitpunkt der Strahlentherapie bei high-risk Prostatakarzinom (Publikation zu einem Studienprotokoll, RAVES), Valicenti et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013 [20] Leitlinie zur Anwendung der Strahlentherapie nach einer radikalen Prostatektomie (adjuvant oder als Salvage Therapie), King et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 [21] Zeitpunkt einer Salvage Strahlentherapie nach einer radikalen Prostatektomie, Showalter et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 [22] Umfrage unter Ärzten zur adjuvanten und Salvage-Strahlentherapie, Nilsson et al. Acta Oncol 2004 [23] Strahlentherapie beim Prostatakarzinom (Überblicksartikel).

Zusammenfassung der aggregierten Evidenz:

Sachdev et al. 2020 berichten in Bezug auf die adjuvante Strahlentherapie von vier prospektiven Studien mit einer Langzeitbeobachtung im Vergleich zu einer beobachtenden Behandlung, wobei auch hier die drei bei Gandaglia et al. Eur Urol 2017 eingeschlossenen Arbeiten von Thompson et al. 2009, Bolla et al. 2012 und Wiegel et al. 2014 sowie Hackman et al. Eur Urol 2019 zitiert werden [1]. Ergänzend berichten sie in Bezug auf die Salvage Strahlentherapie von zwei prospektiven randomisierten Studien

⁴⁶ Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 2;376(5):417-428. doi: 10.1056/NEJMoa1607529.

Carrie C, Hasbini A, de Laroche G et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):747-756. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00111-X.

⁴⁷ Bolla M, van Poppel H, Tombal B et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2012 Dec 8;380(9858):2018-27. doi:10.1016/S0140-6736(12)61253-7.

Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. Eur Urol. 2014 Aug;66(2):243-50. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.011.

Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol. 2009 Mar;181(3):956-62. doi:10.1016/j.juro.2008.11.032.

(Kneebone et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019 sowie Parker et al. *Ann Oncol* 2019) sowie einer Metaanalyse (Vale et al. *Ann Oncol* 2019), die Daten einer weiteren Studie enthielt (GETUG-AFU17) und ergänzende Quellen, wobei anzumerken ist, dass die Zitationen im Text und der zugehörigen Tabelle sowie im Referenzenverzeichnis uneinheitlich sind und die Autoren für Ihre Angaben möglicherweise Konferenzabstracts oder andere Quellen verwendeten [1]. Auf die Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit wird an dieser Stelle verzichtet, da die berücksichtigten Arbeiten zur adjuvanten vs. Salvage Strahlentherapie auch in dieser systematischen Recherche zur S3-LL ermittelt wurden und separat bewertet und aufbereitet wurden.

Vale et al. 2020 beschrieben einen prospektives Design für ihre Meta-analyse, bei der sie aggregierte Daten/Ergebnisse aus Studien einschlossen, die noch andauerten und noch nicht berichtet wurden [2]. Sie schlossen in ihrer Suche bis zum 8. Juli 2020 aus klinischen Studienregistern sowie Berichten von Kongressen insgesamt drei randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)⁴⁸ mit einem Vergleich zwischen adjuvanter Strahlentherapie (Intervention) und Salvage-Strahlentherapie (Kontrolle) nach radikaler Prostatektomie in ihre Metaanalyse ein (n=2.153 Patienten, n(I)=1.075 vs. n(C)=1.078) [2]. Diese drei Studien (RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 und RAVES) wurden ebenso im Rahmen dieser systematischen Recherche zur S3-LL ermittelt und aufbereitet (s.u.) [5–7]. Zur Bewertung der eingeschlossenen Studien nutzten die Autoren das Cochrane Risk of Bias Tool, wobei sie insgesamt die Studien mit einem geringen Risiko für Fehler bewerteten; die Qualität der Evidenz wurde nicht bewertet [2]. Als primären Endpunkt betrachteten sie Ereignis-freies Überleben, wobei hier eine eigene Definition erarbeitet wurde („defined as time from randomisation until the first evidence of either biochemical progression (prostate-specific antigen (PSA) ≥ 0.4 ng/mL and rising after completion of any postoperative radiotherapy), clinical or radiological progression, initiation of a non-trial treatment, death from prostate cancer, or a PSA level of at least 2.0 ng/mL at any time after randomisation“ vgl. S. 3) [2]. Dabei sind u.a. das unterschiedliche Studiendesign der Einzelstudien (Überlegenheitsanalyse sowie nicht-Überlegenheitsanalyse), die unterschiedlichen Definitionen der Erkrankung (Ein- und Ausschlusskriterien) sowie die unterschiedlichen, betrachteten primären Endpunkte zu beachten. Als mediane Nachverfolgungszeit wurden für RADICALS-RT 60 (Range 2-132) Monate, für GETUG-AFU 17 75 (Range 0-130) Monate sowie für RAVES 78 (Range 1-122) Monate beschrieben [2]. Für den primären Endpunkt der Meta-analyse wurden 89 % für die Interventionsgruppe sowie 88 % für die Kontrollgruppe zum fünf-Jahres-Zeitpunkt beschrieben (Hazard Ratio (HR) 0,95 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,75–1,21) P=0,70; I²=42 %, P=0,18; fixed effect model; HR 0,89 (95 % KI 0,62–1,27) P=0,52; random effect model) [2].

Tao et al. 2019 durchsuchten PubMed, EMBASE, Web of Science sowie die Cochrane Library bis zum Juni 2019, um Publikationen zum Vergleich der adjuvanten Strahlen-

⁴⁸ Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; published online Sept 28. [https://doi.org/S0140-6736\(20\)31553-1](https://doi.org/S0140-6736(20)31553-1).

Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1341–52.

Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1331–40.

therapie gegenüber der Salvage-Strahlentherapie zu ermitteln und schlossen 15 Kohortenstudien in ihre systematische Übersichtsarbeit ein [3]. Die Autoren diskutieren in ihrer Arbeit die Limitationen der Ergebnisse auf Grund des Einschlusses ausschließlich retrospektiver Studien und möglicher Einflüsse durch Confounding [3]. Zudem geben sie an, dass die ermittelten Studien zwischen 1987 und 2013 in unterschiedlichen Ländern durchgeführt wurden und unterschiedliche Qualitätsstandards für das eingesetzte Verfahren der Strahlentherapie sowie unterschiedliche Überwachungsmethoden/Parameter Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten [3]. Auf eine Darstellung der Ergebnisse der Übersichtsarbeit sowie eine Aufbereitung in Form einer separaten Evidenztabelle wird verzichtet, da Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen.

Chen et al. 2014 durchsuchten im Februar 2013 die Datenbanken MEDLINE, EMBASE, das Web of Science und die Cochrane Datenbanken, um Ergebnisse zur Effektivität und Sicherheit der adjuvanten Strahlentherapie gegenüber der Salvage-Strahlentherapie zu ermitteln, wobei sie 18 retrospektive Studien einschlossen [4]. Es wurden keine publizierten Ergebnisse einer randomisierte kontrollierte Studie zur Fragestellung ermittelt [4]. Auf eine Darstellung der Ergebnisse der Übersichtsarbeit sowie eine Aufbereitung in Form einer separaten Evidenztabelle wird auch hier verzichtet, da Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen.

Zusammenfassung der Evidenz aus den drei eingeschlossenen klinischen Studien:

Kneebone et al. 2020 führten eine randomisierte kontrollierte, open-label, Nichtunterlegenheitsstudie der Phase 3 in Australien und Neuseeland durch (RAVES, NCT00860652), in welche sie zwischen 2009 und 2015 insgesamt 333 Patienten einschlossen – 166 in die Interventions- (medianes Alter 63,8 (Range 44,0 – 75,0) Jahre) und 167 in die Kontrollgruppe (medianes Alter 63,9 (Range 47,3 – 76,5) Jahre) [5]. Eingeschlossen wurden Patienten ab einem Alter von 18 Jahren mit einem hoch-risiko Prostatakarzinom, die einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden und einen ECOG-Status von 0-1 sowie einer PSA-Konzentration von 0,10 ng/mL oder weniger aufwiesen [5]. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine Androgendeprivationstherapie vor oder nach der radikalen Prostatektomie erhielten, eine vorherige Strahlentherapie im Beckenbereich erhielten, einen Hüftgelenkersatz aufwiesen, Anhaltspunkte für Lymphknoten- oder distale Metastasen zeigten sowie andere Komorbiditäten, die eine fünfjährige Nachbeobachtungszeit beeinträchtigen könnten [5]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine adjuvante Strahlentherapie innerhalb von sechs Monaten nach der radikalen Prostatektomie, Patienten der Kontrollgruppe eine frühe Salvage-Strahlentherapie geleitet von einem PSA Wert von 0,20 ng/mL oder höher [5]. Als mediane Nachbeobachtungszeit wurden 6,1 Jahre (Interquartilsabstand (IQR) 4,3-7,5 Jahre) angegeben [5]. Als primärer Endpunkt wurde das Fehlen einer biochemischen Progression zum Fünfjahreszeitpunkt betrachtet, wobei bei 25 Patienten der Interventions- und 30 Patienten der Kontrollgruppe eine biochemische Progression berichtet wurde [5]. Der primäre Endpunkt wurde mit 86 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 81-92) für die Interventionsgruppe berichtet sowie mit 87 % (95% KI 82-93) für die Kontrollgruppe (stratifizierte Hazard Ratio (HR) 1,12 (95 % KI 0,65–1,90); P(non-inferiority)=0,15) [5]. Zudem wurden u.a. das Gesamtüberleben (I vs. C: zu 5 Jahren: 99 % (95 % KI 97-100) vs. 98 % (95 % KI 96-99); zu 8 Jahren: 92 % (95 % KI 85-99) vs. 97 % (95 % KI 94-100); Todesfälle n=12 zum 30. Juni 2018 (n(I)=7 vs. n(C)=5)) und unerwünschte Wirkungen (adverse events=AE; u.a. AE des Grades 2 oder höher für urogenitale Toxizität (I vs. C): n=116 (70 %) von 166 vs. n=90 (54 %) von 167, Odds Ratio (OR) mixed 0,34 (95 % KI 0,17–0,68) P=0,0022; für gastrointestinale Toxizität (I vs. C): n=24 (14 %) vs. n=16 (10 %), OR mixed 0,48 (95 % KI 0,05–4,88) P=0,53; für erektile Dysfunktion (I vs. C): n=162

(98 %) von 166 vs. n=160 (96 %) von 167) berichtet [5]. Die Autoren berichteten über die vorzeitige Beendigung des Patienteneinschlusses auf Grund unerwartet niedriger Ereignisraten (in Bezug auf den spezifizierten primären Endpunkt) [5].

Parker et al. 2020 führten eine randomisierte kontrollierte open-label klinische Studie der Phase 3 in Kanada, Dänemark, Irland und dem Vereinigten Königreich (UK) durch (RADICALS-RT, NCT00541047), in welche sie zwischen 2007 und 2016 insgesamt 1.396 Patienten (medianes Alter 65 Jahre (Interquartilsabstand (IQR) 60-68 Jahre) einschlossen – 697 in die Interventions- sowie 699 Patienten in die Kontrollgruppe [6]. Eingeschlossen wurden Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom nach einer Prostatektomie, die einen postoperativen PSA Wert von 0.2 ng/mL oder geringer aufwiesen und mindestens einen Risikofaktor wie T3 oder T4, Gleason Score 7-10, präoperativer PSA Wert von ≥ 10 ng/mL [6]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine adjuvante postoperative Strahlentherapie innerhalb von sechs Monaten, Patienten der Kontrollgruppe im Rahmen einer Beobachtung eine Salvage-Strahlentherapie u.a. bei einem PSA Wert von $\geq 0,1$ ng/mL [6]. Der primäre Endpunkt wurde im Verlauf der Studie angepasst; zudem wurden sekundäre Endpunkte ergänzt (in 2018) [6]. Als Primärer Endpunkt wird danach die Metastasen-Freiheit zum Zehnjahreszeitpunkt angegeben (FFDM= freedom from distant metastases) [6]. Das Gesamtüberleben sowie das krankheitsspezifische Überleben, das biochemische progressionsfreie Überleben (ergänzt in 2018), die Sicherheit sowie patientenberichtete Ergebnisse wurden u.a. als sekundäre Endpunkte betrachtet [6]. Das Studiendesign wird als zweiteilig beschrieben (RADICALS-RT sowie RADICALS-HD (zusätzliche Hormontherapie)) [6]. Als mediane Nachbeobachtungszeit wurden für den Zeitpunkt im März 2019 4,9 Jahre (IQR 3,0-6,1 Jahre) berichtet [6]. Die Autoren gaben an, dass für den primären Endpunkt zum Zeitpunkt der Auswertung keine ausreichenden Ereignisse vorlagen und dass Ergebnisse anderer Studien zeigten, dass die Outcomes der eingeschlossenen Patienten besser zu sein schienen, als zuvor angenommen [6]. Daher wurde, nach Beratung mit den Teams aus anderen, parallel stattfindenden Studien eine gemeinsame Meta-analyse (ARTISTIC) geplant und umgesetzt [6]. Zudem wurde angegeben, dass während der Studie Evidenz bekannt wurde, die nahelegte, dass Patienten, die eine Salvage-Strahlentherapie erhalten, möglicherweise von einer zusätzlichen Hormontherapie profitieren würden [6]. Es werden in der Publikation sekundäre Endpunkte berichtet, wobei anzumerken ist, dass insbesondere die unerwünschten Ereignisse unübersichtlich berichtet werden [6]. Auf eine Ergebniszusammenfassung wird u.a. auf Grund des fehlenden primären Endpunktes an dieser Stelle verzichtet.

Sargos et al. 2020 führten eine randomisierte kontrollierte open-label Studie der Phase 3 in Frankreich durch (NCT00667069, GETUG-AFU 17), in welche sie zwischen 2008 und 2016 insgesamt 424 Patienten einschlossen (medianes Alter 63,8 Jahre (IQR 59,7-67,9 Jahre) – 212 Patienten in die Interventions- und 212 Patienten in die Kontrollgruppe [7]. Eingeschlossen wurden Männer mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die eine radikale Prostatektomie erhielten, mit oder ohne Lymphknotendisektion, mit einem Alter von mindestens 18 Jahren, die u.a. einen ECOG Performance Status von 1 oder weniger aufwiesen (pT3a, pT3b oder pT4a) [7]. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten, die eine chirurgische oder chemische Kastration auswiesen oder abnormale Testosteron-Spiegel zeigten oder bei denen die Lymphknoten befallen waren [7]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine adjuvante Strahlentherapie innerhalb von 6 Monaten nach der radikalen Prostatektomie. Patienten der Kontrollgruppe eine verzögerte Salvage-Strahlentherapie zum Zeitpunkt des biochemischen Rezidivs [7]. Als primärer Endpunkt wurde das Ereignis-freie Überleben zum Fünfjahreszeitpunkt angegeben, welches definiert war als Zeit von der Randomisierung bis zu einem ersten Ereignis: Rezidiv der Erkrankung (lokal oder Metastase), biochemische Progression, Tod [7]. Das

Gesamtüberleben sowie unerwünschte Wirkungen wurden u.a. als sekundäre Endpunkte betrachtet [7]. Die Autoren berichteten, dass die geringe Ereignisrate dazu führte, dass im März 2016 ein vorzeitiges Ende des Patienteneinschlusses empfohlen wurde und die fehlende statistische Sicherheit dazu führte, dass keine Schlussfolgerungen in Bezug auf die betrachtete Wirksamkeit gezogen werden konnten [7]. Zudem gaben die Autoren an, dass die Auswertung im Rahmen des Studiendesigns nicht ausreichend gepowert war, um Langzeitereignisse wie das Gesamtüberleben oder Metastasen-freies Überleben zu bestimmen/abzuschätzen [7]. Auch hier wurde die Teilnahme an der Metaanalyse (ARTISTIC) beschrieben [7]. Die Patienten wurden median 75 Monate (IQR 50-10 Monate) nachbeobachtet (zum 19. Dezember 2019), wobei insgesamt 24 Todesfälle berichtet wurden, 14 (7 %) in der Interventionsgruppe vs. 10 (5 %) in der Kontrollgruppe [7]. Das Ereignisfreie Überleben zum Fünfjahreszeitpunkt wurde mit 92 % (95 % KI 86-95) vs. 90 % (95 % KI 85-94) berichtet (HR 0,81 (95 % KI 0,48-1,36) log-rank P=0,42) [7]. Das Gesamtüberleben zum Fünfjahreszeitpunkt wurde mit 96 % (95 % KI 92-98) vs. 99 % (95 % KI 96-100) berichtet (HR 1,60 (95 % KI 0,71-3,60) P=0,25) [7]. Für akute unerwünschte Ereignisse wurden 184 (87 %) in der Interventionsgruppe sowie 93 (44 %) in der Kontrollgruppe berichtet [7]. Für späte unerwünschte Ereignisse wurden 196 (92 %) in der Interventions- sowie 90 (42 %) in der Kontrollgruppe berichtet [7].

Literatur

1. Sachdev S, Carroll P, Sandler H, et al.: Assessment of Postprostatectomy Radiotherapy as Adjuvant or Salvage Therapy in Patients With Prostate Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol* 2020.
2. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, et al.: Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: A prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet* 2020.
3. Tao R, Dai J, Bai Y, et al.: The prognosis benefits of adjuvant versus salvage radiotherapy for patients after radical prostatectomy with adverse pathological features: A systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2019; 14(1): 197.
4. Chen C, Lin T, Zhou Y, et al.: Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(8): e104918.
5. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al.: Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): A randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(10): 1331-40.
6. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al.: Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): A randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020.
7. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al.: Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(10): 1341-52.
8. Marra G, Valerio M, Heidegger I, et al.: Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol* 2020.

9. Hackman G, Taari K, Tammela TL, et al.: Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *Eur Urol* 2019; 76(5): 586–95.
10. Ghadjar P, Aebbersold DM, Albrecht C, et al.: Use of androgen deprivation and salvage radiation therapy for patients with prostate cancer and biochemical recurrence after prostatectomy. *Strahlenther Onkol* 2018; 194(7): 619–26.
11. Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, et al.: SPCG-15: A prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scand J Urol* 2018; 52(5-6): 313–20.
12. Gandaglia G, Briganti A, Clarke N, et al.: Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 2017; 72(5): 689–709.
13. Isharwal S, Stephenson AJ: Post-prostatectomy radiation therapy for locally recurrent prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17(11): 1003–12.
14. Wallis CJD, Morton G, Jerath A, et al.: Adjuvant Versus Salvage Radiotherapy for Patients With Adverse Pathological Findings Following Radical Prostatectomy: A Decision Analysis. *MDM Policy Pract* 2017; 2(1): 2381468317709476.
15. Ku JY, Lee CH, Ha HK: Long-term oncologic outcomes of postoperative adjuvant versus salvage radiotherapy in prostate cancer: Systemic review and meta-analysis of 5-year and 10-year follow-up data. *Korean J Urol* 2015; 56(11): 735–41.
16. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al.: Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. Switzerland 2015 May.
17. Ploussard G, Almeras C, Briganti A, et al.: Management of Node Only Recurrence after Primary Local Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. United States 2015 Oct.
18. Trada Y, Kneebone A, Paneghel A, et al.: Optimizing Radiation Therapy Quality Assurance in Clinical Trials: A TROG 08.03 RAVES Substudy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93(5): 1045–51.
19. Pearse M, Fraser-Browne C, Davis ID, et al.: A Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: Background and rationale of the Radiotherapy -- Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *BJU Int* 2014; 113 Suppl 2: 7–12.
20. Valicenti RK, Thompson I JR, Albertsen P, et al.: Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(5): 822–8.
21. King CR: The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: A systematic review. United States 2012 Sep 1.
22. Showalter TN, Ohri N, Teti KG, et al.: Physician beliefs and practices for adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): e233–8.

23. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A: A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43(4): 316–81.

1.8.12. PSMA-PET (CT)-Diagnostik

Stand: 15. Januar 2021, KK

Hinweise:

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) liegt ein Abschlussbericht zu Methoden der Positronenemissionstomographie (PET) bzw. PET/Computertomographie (CT) des Unterausschusses Methodenbewertung vom 20. November 2020 vor (<https://www.g-ba.de/beschluesse/4561/>). Dieser Bericht fasst zusammen, dass im Mai 1998 ein Antrag des AOK-Bundesverbandes zur Überprüfung der PET gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V gestellt wurde, woraufhin nach Überprüfung im Februar 2002 die PET von der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen wurde. Im März 2003 erfolgte ein weiterer Überprüfungsantrag der PET des Verbands der Angestellten-Krankenkassen (VdAK) und der Arbeiter-Ersatzkassen-Verband (AEV) gemäß § 137c SGB V zu verschiedenen Indikationsbereichen, woraufhin im Dezember 2005 die PET für drei Fragestellungen als Methode anerkannt wurde, die für die Krankenhausbehandlung erforderlich ist. In der Folge stellte die Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) im Januar 2006 einen Antrag auf Überprüfung der PET gemäß § 135 Absatz 1 SGB V sowohl für die bereits im Dezember 2005 anerkannten Indikationsbereiche, als auch für die anderen, 2003 vom VdAK/AEV beantragten Indikationsbereiche.

Mit Schreiben vom 11. Juli 2018 hat der GKV-Spitzenverband (GKV-SV) als Rechtsnachfolger des VdAK/AEV seinen Antrag auf Überprüfung der PET gemäß § 137c SGB V vom 14. März 2003 für die PET; PET/CT bei allen beantragten Indikationen bis auf die im Antrag benannten Einsatzfelder der PET bei Lungenkarzinomen, Kopf-Hals-Tumoren und malignen Lymphomen, zurückgenommen und gleichzeitig die diesbezügliche Einstellung der Methodenbewertungen beantragt. Mit Schreiben vom 20. September 2018 hat auch die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) ihren Antrag auf Überprüfung der PET gemäß § 135 Absatz 1 SGB V vom 24. Januar 2006 für die PET; PET/CT bei allen beantragten Indikationen bis auf die im Antrag benannten Einsatzfelder der PET bei Lungenkarzinomen, Kopf-Hals-Tumoren und malignen Lymphomen, zurückgenommen und gleichzeitig die diesbezügliche Einstellung der Methodenbewertungen beantragt. Der GKV-Spitzenverband und die KBV haben in ihren Schreiben zur Antragsrücknahme dargelegt, dass das ursprüngliche Interesse an der Bewertung der PET bzw. PET-CT unter Ansehung der aktuellen Versorgungssituation nicht mehr gegeben ist.

Der G-BA folgte dem Anliegen der Antragsteller und beschloss die Einstellung der Beratungen gemäß 2. Kapitel § 9a VerfO. Die Beratungen für eine Erprobungs-Richtlinie nach § 137e SGB V zur Erprobung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom werden ebenfalls eingestellt und die Aussetzungen des Bewertungsverfahrens zu dieser Indikation somit beendet. Gleichzeitig wurden in Abstimmung mit dem IQWiG sämtliche nicht abgeschlossene IQWiG-Aufträge zur wissenschaftlichen Bewertung zur PET gemäß 1. Kap. § 16b Absatz 3 Satz 2 VerfO zurückgenommen. Mit der Einstellung dieser Methodenbewertungsverfahren nimmt der G-BA keine Bewertung der Evidenzlage vor und trifft keinerlei Aussagen zum Nutzen der Methoden. Dies trifft ebenso auf diejenigen Bewertungsverfahren zu, zu denen bereits Abschlussberichte des IQWiG vorliegen. Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden. Im Übrigen bleibt

die Beobachtungspflicht nach 1. Kapitel § 7 Absatz 4 VerfO von der Einstellung der Methodenbewertung unberührt.

Systematischen Literaturrecherche zur S3-LL zum Prostatakarzinom:

Es wurde für die 5. Aktualisierung der Leitlinie eine systematische Recherche im Updatezeitraum ab dem 01. Mai 2016 bis zum 06. Januar 2021 durchgeführt. Aus insgesamt 232 Treffern (n=43 Übersichtsarbeiten, n=189 Einzelstudien) wurden 18 thematisch relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert [1-18]. Aus den 189 Einzelstudien konnte eine Publikation zu Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprach [19]. Da aus der Recherche ersichtlich wurde, dass in die älteren Übersichtsarbeiten (Recherchezeitraum endete vor 2020) keine RCT eingeschlossen werden konnten und aus der Einzelstudienrecherche eine Publikation zu Ergebnissen einer RCT identifiziert wurde, wurde auf eine Bewertung und Aufbereitung der älteren Übersichtsarbeiten verzichtet, wobei darauf hingewiesen wird, dass dies keine Wertung im Hinblick auf die Arbeiten darstellt. Präsentiert werden hier die Ergebnisse der fünf Arbeiten, deren Recherchezeitraum ab dem Jahr 2020 endete [1-5] sowie die Ergebnisse der eingeschlossenen RCT [19] (s.u.). Detaillierte Beschreibungen der Publikationen finden sich zudem in den begleitenden Evidenztabelle.

In der Bewertung der identifizierten Übersichtsarbeiten mit dem AMSTAR-2 Tool erhielten alle fünf betrachteten Arbeiten die Bewertung "low" [1-5], da u.a. eine der kritischen Domänen nicht erfüllt wurde (keine Liste der ausgeschlossenen Volltexte präsentiert). Die randomisierte kontrollierte Studie [19] erhielt in der Bewertung mit dem Cochrane Risk of Bias Tool in den meisten Kategorien eine Bewertung mit einem geringen Risiko, mit Ausnahme der Kategorie Performance Bias, die eine Bewertung mit „high“ erhielt, auf Grund der fehlenden Verblindung sowie der Kategorie Detection Bias, die mit „unclear“ bewertet wurde. Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass es Unterschiede im medianen Alter der Studienteilnehmer gab (medianes Alter, Jahren (Interquartilsabstand (IQR)): gesamt 69,0 (63,0-73,5); Kontrollgruppe 68,0 (62,5-72,0) vs. Interventionsgruppe 70,0 (64,0-74,0)) [19].

Zudem konnten in der Suche die nachfolgend aufgeführten Arbeiten identifiziert werden, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, aber vielleicht dennoch von Interesse für die Diskussion sein könnten. Diese Arbeiten wurden weder bewertet noch aufbereitet: *Übersichtsarbeiten* – Ravi Kumar et al. Curr Opin Urol 2020 [20] PSMA-PET/CT im Rahmen des Stagings bei PCa (Expertenbericht), Tan et al. Radiology 2020 [21] PSMA vs. Fluciclovine (PET/CT) zur Detektion von biochemischen PCa-Rezidiven nach einer Therapie (Metanalyse aus 38 vs. 6 Studien), Kim et al. Urol Int 2019 [22] (Übersichtsarbeit und gepoolte Analyse, n=6 Studien, Volltext aktuell nicht verfügbar), Lin et al. Clin Nucl Med 2019 [23] Vergleich zwischen (68)Ga-PSMA und 18F-Cholin PET/CT (Übersichtsartikel), Visschere et al. Eur Urol Oncol 2019 [24] der Stellenwert von Bildgebungsverfahren zur Lokalisierung bei früh rezidivierendem PCa (Übersichtsartikel, Einschluss von 98 Publikationen, Volltext aktuell nicht verfügbar), Zacho et al. Clin Physiol Funct Imaging 2017 [25] (68) Ga-PSMA PET/CT zur Detektion von Knochenmetastasen bei PCa (Überblicksartikel, 37 Arbeiten eingeschlossen, Fallberichte bzw. Fallserien, Volltext aktuell nicht verfügbar), Evangelista et al. Eur Urol 2016 [26] Rolle der Cholin PET/CT, neuer Radiotracer und neuer Bildgebungsverfahren (Übersichtsarbeit, Suche bis 2015); *Einzelstudien* – Zhang et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020 [27] (68) Ga-PSMA PET/CT gestützte Biopsie vs. transrektale, ultraschallgeführte Biopsie (Machbar-

keitsstudie, Pilotstudie, n=120 Patienten, randomisiert, keine Fallzahlplanung/-schätzung), Calais et al. BMC Cancer 2019 [28] (68 Ga-PSMA-11-PET/CT für die Planung einer Salvage-Strahlentherapie (RCT, Studienprotokoll), Fendler et al. JAMA Oncol 2019 [29] Genauigkeit (68 Ga-PSMA-11 PET bei rezidivierendem PCa (einarmlige, prospektive Studie, n=635), Hofman et al. BJU Int 2018 [30] (68 Ga-PSMA PET/CT Staging high-risk PCa im Vorfeld einer kurativen Operation oder Strahlentherapie (RCT, Studienprotokoll – Ergebnis-Publikation eingeschlossen s. Aufbereitung), Ringheim et al. Ann Nucl Med 2018 [31] Reproduzierbarkeit von PET/CT und PET/MR Bildgebung bei rezidivierendem PCa, randomisiert, n=30 Patienten).

Tabelle 10 Diagnostische Präzision bei der Detektion von Metastasen (primärer Endpunkt) [19]

	Erste PSMA PET/CT (Interventionsgruppe)	Erste konventionelle Bildgebung (Kontrollgruppe)
Richtig positiv	34	18
Falsch positiv	2	9
Falsch negativ	6	29
Richtig negativ	103	94
Missing	3	2
Sensitivität (95% KI)	85% (74% - 96%)	38% (24%-52%)
Spezifität (95% KI)	98% (95% - 100%)	91% (85%-97%)
Präzision (95% KI)	94% (91%-98%)	75% (68%-82%)
AUC (95% KI)	92% (88% - 95%)	65% (60%-69%)

AUC=Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall

Abrams-Pompe et al. 2020 durchsuchten für Ihre systematische Übersichtsarbeit MEDLINE sowie das Web of Science im Zeitraum zwischen 2012 und 2020, um Arbeiten zu finden, welche die Magnetresonanztomographie (MRI) und die Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) im Rahmen des initialen Statings (Tumor (T), Lymphknoten (N), Metastasen (M)) bei neu diagnostiziertem, Biopsie-bestätigten Prostatakarzinom untersuchten [1]. Betrachtete Endpunkte waren dabei u.a. die Detektionsrate, die Sensitivität, die Spezifität, die Präzision sowie der negative und positive prädiktive Wert (NPV/PPV) [1]. Sie schlossen insgesamt 139 Studien (Studiengröße zwischen 10 und 1045 Patienten) ein, wobei 99 Studien (71 %) ein retrospektives Design aufwiesen und 40 Studien (29 %) ein prospektives Design, darunter auch eine randomisierte, kontrollierte Studie [19] (die auch im Rahmen dieser systematischen Recherche zur Leitlinie eingeschlossen wurde) [1]. Die eingeschlossenen Arbeiten wurden mit dem Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) Scoring System bewertet, um das Risiko für Fehler zu ermitteln [1]. Die Autoren bewerteten die Studienqualität insgesamt mit einem moderat und weisen auf starke Unterschiede in der Qualität hin [1]. Sie führen an, dass für die Klassifikation T und N die Fehleranfälligkeit geringer zu bewerten sei als für die Klassifikation M, v.a. im Hinblick auf die Patientenauswahl, die Variationen in der Bildgebungstechnik bzw. deren Interpretation sowie eine fehlende standardisierte Dokumentation innerhalb der Studien [1]. Die Autoren berichten, dass die eingeschlossenen Studien eine starke Heterogenität zeigten und dass nur wenige Studien eine Vergleichsgruppe aufwiesen, weshalb sie die Studien narrativ berichteten und nicht im Rahmen einer Metaanalyse zusammenfassten [1]. Als Vergleich werden konventionelle Bildgebungstechniken wie die CT oder die Knochenszintigraphie oder auch die MRI angeführt [1]. Die Autoren berichten über 83 Studien, die sie für das T Staging einschlossen (n=15 mit prospektivem Design), 47 Studien, die sie für das N

Staging einschlossen (n=17 mit prospektivem Design) sowie 24 Studien zum M Staging (n=10 mit prospektivem Design, darunter 1 RCT zum PSMA-PET/CT) [1]. Die narrativ berichteten Ergebnisse sind der begleitenden Evidenzzusammenfassung zu entnehmen.

Crocerozza et al. J Urol 2020 durchsuchten MEDLINE, das Web of Science sowie Embase zwischen Januar 2012 und Februar 2020, um die diagnostische Güte (Detektionsrate) der PSMA-PET bei rezidivierendem Prostatakarzinom zu ermitteln und diese mit anderen verfügbaren Tracern zu vergleichen [2]. Sie schlossen dabei Studien ein, die Patienten mit Prostatakarzinom und biochemischem Rezidiv nach einer radikalen Prostatektomie (RP) und/oder Strahlentherapie (RT) als primäre Behandlungsoption untersuchten, dabei die PSMA-PET/CT Methode zum sekundären Staging einsetzten und entweder keine Kontrollgruppe aufwiesen oder einen Vergleich mit anderen PET/CT Tracern untersuchten [2]. Die Studien konnten retrospektives oder prospektives Design aufweisen und mussten mindestens eine Kohortengröße von 10 Patienten haben [2]. Ausgeschlossen wurden u.a. Editorials, nur als Abstract publizierte Arbeiten, Fallberichte, Studien, die Patienten im Staging und Restaging in der gleichen Kohorte untersuchten oder Studien, die Patienten einschlossen, die zuvor eine Salvage- oder systemische Therapie erhielten [2]. Eingeschlossen wurden insgesamt 43 Studien mit 5.832 Patienten, wobei die Autoren 34 Studien (n=5.439 Patienten) in ihre Metaanalyse einschlossen und neun Studien in eine Netzwerkmetaanalyse [2]. Die Autoren bewerteten die eingeschlossenen Arbeiten mit dem QUADAS-2 Tool und schlussfolgerten bei den meisten Studien ein geringes Risiko für Fehler und Verzerrungen [2]. Es ist anzumerken, dass die Autoren im Rahmen eines Funnel Plots ein mögliches Risiko für einen Publikation Bias ermittelten sowie eine große Heterogenität zwischen den Studien berichten [2]. In ihrer Metaanalyse berichten die Autoren eine gesamte, geschätzte Detektionsrate von 74,1 % (95 % KI 69,2-78,5%, I² 82 %, p<0.001) sowie dass sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der Tracer zeigten [2]. Es ist darauf hinzuweisen, dass eine Heterogenität zwischen den Studien zunächst klinisch zu bewerten ist und eine statistisch ermittelte Heterogenität die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken kann.

Tabelle 11 gepoolte Sensitivität und Spezifität (Staging) [3]

Staging (type of analysis)	gepoolte Sensitivität (95% CI) Heterogenität (P Wert) I-quadrat (%; 95 % KI)	gepoolte Spezifität (95% CI) Heterogenität (P Wert) I-quadrat (%; 95% KI)
Primäres staging (per-lesion)	61,5% (40,6–79,8) 0,39 (0,531) 0	90,9% (80–97) 8,05 (0,005) 87,6
Primäres staging (per-patient)	94,9% (87,5–98,6) 3,14 (0,076) 68,2	62,5% (43,7–78,9) 0,32 (0,571) 0
Primäres staging (sextant-based)	79,3% (76–82,3) 68,28 (< 0,005) 98,3	83,4% (80,2–86,3) 27,16 (< 0,005) 96,3
Lymphknotenmetastasen (per-lesion)	64,3% (44,1–81,4) 2,85 (0,091)	97,4% (91–99,7) 3,91 (0,048)

	64,9	74,4
Lymphknotenmetastasen (per-patient)	66,7% (49,8–80,9)	93,4% (87,5–97,1)
	0,58 (0,748)	37,12 (< 0,005)
	0	94,6

KI=Konfidenzintervall

Satapathy et al. 2020 durchsuchten u.a. PubMed, Scopus und Embase bis zum April 2020, um den diagnostischen Stellenwert der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT bei der initialen Detektion eines Prostatakarzinoms bei Patienten mit klinischem oder biochemischem Verdacht zu untersuchen [5]. Sie schlossen Studien ein, die die diagnostische Genauigkeit der (⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT bei der initialen Detektion eines Prostatakarzinoms untersuchten und dabei als Referenzstandard eine angeschlossene Biopsie nutzten sowie mindestens fünf Patienten (biopsie-naiv oder bereits negativ biopsiert) betrachteten [5]. Ausgeschlossen wurden u.a. Studien, die vor der (⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT bereits eine bestätigende Biopsie hatten, die andere Radiotracer einsetzten, den Stellenwert der PET/MR betrachteten, Übersichtsartikel waren oder Bioverfügbarkeitsstudien, Fallberichte, Editorials sowie Konferenzabstracts [5]. Betrachtet wurden u.a. die Präzision, die Sensitivität, die Spezifität, das positive und negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis (positive/negative likelihood ratio) [5]. Die eingeschlossenen sieben Studien (n=389 Patienten, Range 15-118 Patienten, mittleres/medianes Alter 67,7 Jahre (Range 43-90 Jahre)) wurden mit dem Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies – 2 (QUADAS 2) Tool bewertet, wobei die Autoren für die meisten Studien ein geringes Gesamtfehlerrisiko berichten, aber auch ein unklares Risiko bei der Interpretation der Biopsieresultate in Bezug auf fehlende Ergebnisverblindung im Vergleich [5]. Zwei der eingeschlossenen Arbeiten hatten ein retrospektives Design, fünf ein prospektives [5]. Die Autoren beschreiben eine klinisch bewertete Heterogenität der Studien im Hinblick auf Studiendesign, eingesetzter Dosis sowie der Definition eines positiven PET sowie eine statistische Heterogenität bei der Spezifität (I²=61%, p=0.02) [5]. Dennoch poolten Sie die Ergebnisse, was kritisch bei der Verwendbarkeit der Werte zu beachten ist ([Tabelle 12](#)) [5].

Tabelle 12 Ergebnisübersicht der betrachteten Endpunkte [5]

	initiale Diagnose (PCa) ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT, (95 % KI)	klinisch signifikantes PCa (n=5 Studien), (95 % KI)
gepoolte Sensitivität	0,97 (0,90-0,99)	0,99 (0,88-1,00)
gepoolte Spezifität	0,66 (0,52-0,78)	0,49 (0,36-0,62)
positive likelihood ratio	2,86 (1,95-4,20)	1,9 (1,5-2,5)
negative likelihood ratio	0,05 (0,01-0,15)	0,02 (0,00-0,28)
gepoolte diagnostische Odds Ratio	61 (18-207)	108 (7-1770)
Präzision	0,91 (0,88-0,93)	0,86 (0,82-0,88)

KI=Konfidenzintervall

Tu et al. 2020 durchsuchten PubMed, Embase und die Cochrane Datenbanken bis zum Mai 2020, um die Präzision der (⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT beim Staging von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit (intermediate/high risk) Prostatakarzinom vor einer Operation zu ermitteln, wobei sie histologische Ergebnisse von Lymphknotendissektionen

im Beckenbereich (PLND) als Referenzstandard nutzten [4]. Die Patienten mussten dabei ohne vorherige Prostatakarzinombehandlung gewesen sein und durften keine vorherigen oder konkurrierenden Krebserkrankungen aufweisen [4]. Zudem schlossen sie Arbeiten aus, die die (68)-PSMA-PET/CT beim sekundären Staging betrachteten oder Fallberichte/-serien oder Übersichtsarbeiten waren oder nur als Abstract publiziert wurden [4]. Sie betrachteten die Sensitivität, Spezifität, den positiv und negativ prädiktiven Wert (PPV, NPV), die diagnostische Odds Ratio (DOR), die Präzision als Fläche unter der Kurve (AUC) sowie das positive und negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis (positive/negative likelihood ratio) [4]. Die eingeschlossenen 11 Studien (n=904 Patienten), 10 Studien mit retrospektivem und eine Studie mit prospektivem Design, wurden mit dem Quality Assessment Tool for Diagnosis Accuracy Studies (QUADAS-2) bewertet, wobei in zwei Kategorien für einige Studien ein unklares Risiko berichtet wurde (patient selection and reference standard) sowie für eine Kategorie bei drei Studien ein hohes Risiko (flow and timing) [4]. Die Autoren berichten für 16,3 % der eingeschlossenen Patienten (147/904) ein positives Ergebnis bei der (68)Ga-PSMA-PET/CT sowie bei 23,7 % (214/904) ein positives Ergebnis der PLND [4]. Die Sensitivität der PET/CT variierte im primären Staging dabei zwischen 0,31 und 1,00, die Spezifität zwischen 0,67 und 1,00 [4]. Die gepoolten Ergebnisse finden sich in **Tabelle 13**. Zudem berichten die Autoren ein positives Ergebnis bei der Diagnose positiver Lymphknoten von 6,2 % (356/5.773) beim (68)Ga-PSMA-PET/CT sowie von 8,4 % (483/5.773) bei der PLND, wobei eine Variation der Sensitivität von 0,24 bis 0,96 angegeben wurde sowie von 0,82 bis 1,00 bei der Spezifität [4]. Auch hier finden sich die gepoolten Ergebnisse in **Tabelle 13**.

Tabelle 13 Ergebnisse der betrachteten Endpunkte [4]

	Patienten-Bezug, (95 % KI)	Lymphknoten-Bezug, % (95 % KI)
gepoolte Sensitivität	0,63 (0,46–0,78)	0,70 (0,49–0,85)
gepoolte Spezifität	0,93 (0,88–0,96)	0,99 (0,96–1,00)
positive likelihood ratio (PLR)	8,7 (5,2–14,5)	50,7 (15,9–162,1)
negative likelihood ratio (NLR)	0,39 (0,25–0,62)	0,30 (0,16–0,56)
gepoolte diagnostische Odds Ratio	22 (10–47)	167 (40–695)
Präzision	0,91 (0,88–0,93)	0,96 (0,94–0,98)
Positiver prädiktiver Wert (PPV)	0,79 (0,66–0,88)	0,85 (0,69–0,94)
Negativ prädiktiver Wert (NPV)	0,84 (0,79–0,89)	0,97 (0,93–0,98)

KI=Konfidenzintervall

Literatur

1. Abrams-Pompe RS, Fanti S, Schoots IG, et al.: The Role of Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Primary Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Oncol* 2020: [Epub ahead of print].

2. Crocerozza F, Marchioni M, Novara G, et al.: Detection Rate of Prostate Specific Membrane Antigen Tracers for Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Prostate Cancer Biochemical Recurrence: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Urol* 2021(2): 356-369.
3. Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G, et al.: PET/MRI in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020: [Epub ahead of print].
4. Tu X, Zhang C, Liu Z, et al.: The Role of (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients With Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10(1365): 1–11.
5. Satapathy S, Singh H, Kumar R, Mittal BR: Diagnostic accuracy of (68)Ga-PSMA PET/CT for initial detection in patients with suspected prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2020: [Epub ahead of print].
6. Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, et al.: Performance of (68)Ga Ga-PSMA 11 PET for detecting prostate cancer in the lymph nodes before salvage lymph node dissection: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; 23(1): 1–10.
7. Petersen LJ, Zacho HD: PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: An expedited systematic review. *Cancer Imaging* 2020; 20(1): 1–8.
8. Wu H, Xu T, Wang X, et al.: Diagnostic Performance of (68)Gallium Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health* 2020; 38(2): 208–19.
9. Perera M, Papa N, Roberts M, et al.: Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77(4): 403–17.
10. Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y: Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2019; 48(12): 1915–24.
11. Tan N, Bavadian N, Calais J, et al.: Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2019; 202(2): 231–40.
12. Treglia G, Annunziata S, Pizzuto DA, Giovanella L, Prior JO, Ceriani L: Detection Rate of (18)F-Labeled PSMA PET/CT in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2019; 11(5): 2–14.
13. Moghul M, Somani B, Lane T, et al.: Detection rates of recurrent prostate cancer: (68)Gallium (Ga)-labelled prostate-specific membrane antigen versus choline PET/CT scans. A systematic review. *Ther Adv Urol* 2019; 11: 1-10.

14. Eissa A, Elsherbiny A, Coelho RF, et al.: The role of 68Ga-PSMA PET/CT scan in biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer: A systematic review of the literature. *Minerva Urol Nefrol* 2018; 70(5): 462–78.
15. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH: Impact of (68)Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2018; 74(2): 179–90.
16. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N: (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: A systematic review. *World J Urol* 2018; 36(4): 519–27.
17. Perera M, Papa N, Christidis D, et al.: Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70(6): 926–37.
18. Peng L, Li J, Meng C, et al.: Can (68)Ga-prostate specific membrane antigen positron emission tomography/computerized tomography provide an accurate lymph node staging for patients with medium/high risk prostate cancer? A diagnostic meta-analysis. *Radiat Oncol* 2020; 15(1): 227.
19. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al.: Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): A prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020; 395(10231): 1208–16.
20. Ravi Kumar AS, Lawrentschuk N, Hofman MS: Prostate-specific membrane antigen PET/computed tomography for staging prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2020; 30(5): 628–34.
21. Tan N, Oyoyo U, Bavadian N, et al.: PSMA-targeted Radiotracers versus (18)F Fluciclovine for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2020; 296(1): 44–55.
22. Kim S-J, Lee S-W, Ha HK: Diagnostic Performance of Radiolabeled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Lymph Node Staging in Newly Diagnosed Intermediate to High-Risk Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* 2019; 102(1): 27–36.
23. Lin C-Y, Lee M-T, Lin C-L, Kao C-H: Comparing the Staging/Restaging Performance of 68Ga-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen and 18F-Choline PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *United States* 2019 May.
24. Visschere PJL de, Standaert C, Fütterer JJ, et al.: A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2019; 2(1): 47–76.
25. Zacho HD, Nielsen JB, Haberkorn U, Stenholt L, Petersen LJ: (68) Ga-PSMA PET/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer: A systematic review of the published literature. *Clin Physiol Funct Imaging* 2017: [Epub ahead of print].
26. Evangelista L, Briganti A, Fanti S, et al.: New Clinical Indications for (18)F/(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *Switzerland* 2016 Jul.

27. Zhang L-L, Li W-C, Xu Z, et al.: (68)Ga-PSMA PET/CT targeted biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer compared with transrectal ultrasound guided biopsy: A prospective randomized single-centre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; [Epub ahead of print].
28. Calais J, Czernin J, Fendler WP, Elashoff D, Nickols NG: Randomized prospective phase III trial of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning PSMA-SRT. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 18.
29. Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al.: Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5(6): 856–63.
30. Hofman MS, Murphy DG, Williams SG, et al.: A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): Clinical trial protocol. *BJU Int* 2018; 122(5): 783–93.
31. Ringheim A, Campos Neto GdC, Martins KM, Vitor T, da Cunha ML, Baroni RH: Reproducibility of standardized uptake values of same-day randomized (68)Ga-PSMA-11 PET/CT and PET/MR scans in recurrent prostate cancer patients. *Ann Nucl Med* 2018; 32(8): 523–31.

1.9. Evidenztabellen

1.9.1. MRT-gestützte Biopsie

Tabellenverzeichnis

Systematische Übersichtsarbeiten

Tabelle 1 Baccaglini et al. Curr Opin Urol. 2020 mpMRI vs. systematic biopsy

Tabelle 2 Drost et al. Cochrane Database Syst Rev. 2019 / Eur Urol. 2020 MRI, with/without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy

Tabelle 3 Elwenspoek et al. JAMA Netw Open 2019 mMRI, targeted biopsy vs. systematic biopsy

Tabelle 4 Kasivisvanathan et al. Eur Urol. 2019 MRI-targeted biopsy vs. systematic biopsy

Tabelle 5 Sathianathan et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019 Accuracy of MRI pathway

Tabelle 6 Tu et al. Urol Int. 2020 diagnostic role of MRI-targeted biopsy (biopsy-naïve men)

Tabelle 7 Zhen et al. BMC Cancer 2019 Accuracy of mMRI

Tabelle 14 Baccaglini et al. Curr Opin Urol. 2020 mpMRI vs. systematic biopsy

Baccaglini W, Glina FPA, Pazeto CL. et al. mpMRI-targeted biopsy versus systematic biopsy for clinically significant prostate cancer diagnosis: a systematic review and metaanalysis. Curr Opin Urol. 2020 Sep;30(5):711-719. doi: 10.1097/MOU.0000000000000801.

Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32732624/				
AMSTAR 2 rating	critically low				
Design	systematic review and meta-analysis				
Sources	MEDLINE, CENTRAL, Embase, Web of Science, Scopus, LILACS (on December 1, 2019)				
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - studies enrolling men with PCa suspicion - with at least one suspicion lesion identified on prostate mpMRI - underwent magnetic resonance image target-biopsy (MRI-TB) (fusion, cognitive, or in-bore bone) and systematic biopsy (SB) (naïve or repeat) - random sampling - mpMRI → Prostate Imaging Reporting & Data System (PI-RADS) classification <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - case-control studies (because of high risk of bias) - studies with targeted cores (PI-RADS 1 lesion, 1-2 lesion and Likert 1-2) - men having previous PCa diagnosis (patients under active surveillance) - not separately reporting accuracy for biopsy naïve and repeat biopsy - did not contain the necessary data to assess the pre-specified outcome 				
Outcome(s)	accuracy (sensitivity and specificity), positive likelihood (+LH), area under the curve (AUC), 95 % confidence intervals (CI) summary receiver operating characteristics (SROC) curve + forest plot positive predictive value (PPV)				
Quality of evidence	methodological quality was not assessed				
Results	45 articles were included, n=8560 (prospective and retrospective studies)				
	<ul style="list-style-type: none"> - 28 studies (n=5126) in biopsy-naïve patients - 21 studies (n=3434) in patients undergoing repeat biopsy 				
		pooled sensitivity (95%CI)	pooled specificity (95%CI)	AUC	PPV
	Accuracy analysis: biopsy naïve patients (n=5126, 28 studies)				
	MRI-targeted biopsy	0.88 (0.86-0.89) I ² =88.9%; P<0.001	-	0.998	98.4%
	systematic biopsy	0.76 (0.74-0.78) I ² =80.5%; P<0.001	-	0.987 P<0.001	98.9%

Baccaglini W, Glina FPA, Pazeto CL. et al. mpMRI-targeted biopsy versus systematic biopsy for clinically significant prostate cancer diagnosis: a systematic review and metaanalysis. Curr Opin Urol. 2020 Sep;30(5):711-719. doi: 10.1097/MOU.0000000000000801.

subgroup of patient underwent transrectal (TRUS-SB), n=3163, 22 studies				
MRI-targeted biopsy	0.87 (0.85-0.89) I2=70.6%; P<0.001	-	0.996	98.4%
systematic biopsy	0.75 (0.73-0.78) I2=72.1%; P<0.001	-	0.989 P=0.02	98.9%
subgroup of patient underwent transperineal (TP-SB), n=823, 4 studies				
MRI-targeted biopsy	0.72 (0.66-0.78) I2=91.2%; P<0.001	-	0.989	97.0%
systematic biopsy	0.74 (0.68-0.80) I2=94.4%; P<0.001	-	0.995 P=0.43	91.1%
Accuracy analysis: patients undergoing repeat biopsy (n=3434, 21 studies)				
MRI-targeted biopsy	0.84 (0.81-0.86) I2=77%; P<0.001	-	0.991	97.8%
systematic biopsy	0.67 (0.65-0.70) I2=80.1%; P<0.001	-	0.972 P<0.001	98.5%
subgroup of patient underwent transrectal (TRUS-SB), n=2465, 15 studies				
MRI-targeted biopsy	0.82 (0.79-0.84) I2=79.5%; P<0.001	-	0.988	97.4%
systematic biopsy	0.70 (0.67-0.73) I2=83.9%; P<0.001	-	0.975 P=0.02	98.4%
subgroup of patient underwent transperineal (TP-SB), n=969, 6 studies				
MRI-targeted biopsy	0.93 (0.89-0.96) I2=0%; P=0.612	-	0.991	97.7%
systematic biopsy	0.60 (0.55-0.66) I2=0%; P=0.587	-	0.673 P<0.001	98.8%
AUC=area under the curve, CI=confidence interval, PPV= positive predictive value				
Comments	<p>Articles included in this study: (see references 6,7,8, 9-17,18,19-32,33 as well as 12,16,17,20,34-50 within the publication)</p> <p>Bansal Scand J Urol 2015</p> <p>Bennett Diagn Interv Imaging 2017</p> <p>Borkowetz BJU Int 2018</p> <p>Chen Exp Ther Med 2015</p> <p>de Gorsky J Urol 2015</p> <p>Delogchamps J Urol 2016</p>			

Baccaglini W, Glina FPA, Pazeto CL. et al. mpMRI-targeted biopsy versus systematic biopsy for clinically significant prostate cancer diagnosis: a systematic review and metaanalysis. *Curr Opin Urol.* 2020 Sep;30(5):711-719. doi: 10.1097/MOU.0000000000000801.

Gordetsky *Am J Surg Pathol* 2017
 Jambor *J Magn Reson Imaging* 2015
 Kam *Prostate Int* 2018
 Mendhiratta *Urology* 2015
 Maxeiner *BJU* 2018
 Mozer *BJU* 2015
 Pina *Acta Urol Port* 2015
 Pokomy *Eur Urol* 2014
 Quentin *J Urol* 2014
 Sönmez *Turk J Urol* 2019
 Tonttila *Eur Urol* 2016
 von Below *Scand J Urol* 2017
 Washino *BMC Urol* 2018
 Wysock *Eur Urol* 2014
 Yarlagadda *Diagn Interv Radiol* 2018
 Zhang *Mol Med Rep* 2014
 Zhang *Int Urol Nephrol* 2017
 Zhu *Medicine* 2018
 Aminsharifi *Eur J Radiol* 2019
 Arsov *Eur Urol* 2015
 Boesen *Scand J Urol* 2015
 Borkowetz *Urol Int* 2017
 Brock *Dtsch Arztebl Int* 2015
 Kaufmann *Urol Int* 2015
 Kroenig *Bioed Res Int* 2016
 Lacetera *Arch Ital Urol Androl* 2016
 Lawrence *Eur Radiol* 2014
 Lian *BMC Urol* 2017
 Pepe *Clin Genitourin Cancer* 2017
 Salami *BJU Int* 2015
 Sidana *Urol Oncol* 2018
 Sonn *Eur Urol* 2014
 Tae *Investig Clin Urol* 2018
 Tran *Eur Urol* 2017
 Filson *Cancer* 2016
 Kongnyuy *Prostate Cancer Dis* 2017
 Mariotti *Urol Oncol* 2016
 Meng *Eur Urol* 2016

Tabelle 15 Drost et al. Cochrane Database Syst Rev. 2019 / Eur Urol. 2020 MRI, with/without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy

<p>Drost FH, Osses DF, Nieboer D. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 25;4(4):CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.</p> <p>Drost FJH, Osses D, Nieboer D. et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2020 Jan;77(1):78-94. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.</p>	
Link	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301/</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326219/</p>
AMSTAR 2 rating	moderate
Design	systematic review and meta-analysis
Sources	CENTRAL, MEDLINE, Embase, eight other databases and one trials register (up to 31 July 2018)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cross-sectional study, if it investigated: - the diagnostic accuracy of one or more of the index tests (MRI, MRI pathway (including MRI-targeted biopsy) or systematic biopsy) verified by the reference standard (template-guided biopsy), with each index test and reference standard performed in the same men or compared as in a randomised trial of test accuracy; or - agreement evidence between the MRI pathway and systematic biopsy, with each test performed in the same men - had to report on both MRI-positive and MRI-negative men <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - when they could not extract a complete two-by-two table on a per-participant basis for the primary target condition, even after contacting the study authors
Outcome(s)	<p>accuracy (pooled estimates of sensitivity and specificity): MRI, MRI-targeted biopsy, MRI pathway, systematic biopsy versus reference standard (template-guided biopsy)</p> <p>agreement (number of target conditions identified - concordance and discordance - proportion of detected cases (total number of cancers) as the number of concordant positive results plus the number of discordant positive results of both tests, detection rate, pooled estimates of detection ratios): MRI pathway versus systematic biopsy</p> <p>pooled proportions of prostate cancer not detected by systematic biopsy but only by the MRI pathway (added value MRI pathway) and pooled proportions of prostate cancer not detected by the MRI pathway but only by systematic biopsy (added value systematic biopsy)</p> <p>negative predictive values (NPV) and positive predictive values (PPV)</p>
Quality of evidence	<p>methodological quality: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) tool; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) guidance for studies of diagnostic accuracy</p> <ul style="list-style-type: none"> - a considerable number of studies (test accuracy) had a high or unclear risk of bias in the participant selection (n = 9/18) and reference standard domains (n = 12/18) - no risk of bias was present in the index test (n = 1/18) and flow and timing domains (n = 3/18)

Drost FH, Osses DF, Nieboer D. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 25;4(4):CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.

Drost FJH, Osses D, Nieboer D. et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):78-94. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.

- three out of 18 studies had applicability concerns because either they had selected an explicitly high-risk population or had used an alternative MRI-scale or MRI-positivity threshold (other than the default 5-point scale with an MRI-positivity threshold of 3/5 or more) (s. also Table 1 and Figure 4-6 within the publication)
- a considerable number of studies (agreement) (n = 13/25) had a high or unclear risk of bias in the participant selection domain (s. Figure 7 within the publication)
- the index test domain, a considerable number of studies (n = 15/25) had a high or unclear risk of bias in the performance of systematic biopsy but almost no risk of bias was present in the performance of the MRI pathway (n = 1/18)
- few studies had a high or unclear risk of bias in the flow and timing domain (n = 8/25)
- applicability concerns were present in 15 out of 25 studies, mainly because they used an alternative method to perform one of the index tests
- the quality of evidence for the main findings of this review was rated as low

Results

43 articles were eligible for inclusion (mainly from Western countries, of men aged 61 to 73 years)

- 18 studies in the diagnostic test accuracy analysis (n=15 on MRI, n=8 on MRI, MRI-targeted biopsy and the MRI pathway in the same men, n=4 on systematic biopsy)
 - including 6871 men (5075 were biopsy naïve and 1796 had a history of at least one prior negative biopsy)
 - 13 prospective studies
 - 5 retrospective studies
- 25 studies in the agreement analysis
 - including 6944 men (5353 were biopsy naïve and 1591 had a history of at least one prior negative biopsy)
 - 18 prospective studies
 - 7 retrospective studies

Population: men with a clinical suspicion of prostate cancer (based on PSA or digital rectal exam (DRE) outcome) in the biopsy-naïve or prior-negative biopsy setting (or a mix of both) - excluded were men with a previous diagnosis of prostate cancer

Table 1 Detecting ISUP grade 2 or higher prostate cancer by MRI, MRI-targeted biopsy, MRI-pathway and systematic biopsy (n=13,770)

	pooled sensitivity (95%CI)	pooled specificity (95%CI)	true / false positives per 1000 men (95%CI)	true / false negatives per 1000 men (95%CI)
Accuracy analysis: (comment: considerable heterogeneity in all index tests)				
MRI compared to template-guided biopsy	0.91 (0.83-0.95) 12 studies, 3091 P	0.37 (0.29-0.46) 12 studies	273 (249-285) /	259 (203-322) /

Drost FH, Osses DF, Nieboer D. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 25;4(4):CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.

Drost FJH, Osses D, Nieboer D. et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):78-94. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.

	(low certainty of evidence)	(low certainty of evidence)	441 (378-497)*#	27 (15-51)*#
MRI-targeted biopsy compared to template-guided biopsy	0.80 (0.69-0.87) 8 studies, 1553 P (low certainty of evidence)	0.94 (0.90-0.97) 8 studies (low certainty of evidence)	240 (207-261) / 42 (21-70)*	658 (630-679) / 60 (39-93)*
MRI pathway compared to template-guided biopsy	0.72 (0.60-0.82) 8 studies, 2257 P (low certainty of evidence)	0.96 (0.94-0.98) 8 studies (low certainty of evidence)	216 (180-246) / 28 (14-42)*	672 (658-686) / 84 (54-120)*
Systemic biopsy compared to template-guided biopsy	0.63 (0.19-0.93) 4 studies, 3421 P (low certainty of evidence)	1.00 (0.91-1.00) 4 studies (low certainty of evidence)	189 (57-279) / 0 (0-63)*	700 (637-700) / 111 (21-243)*
	pooled detection ratio (95%CI) (mixed population)	pooled detection ratio (95%CI) (prior-negative biopsy men)	pooled detection ratio (95%CI) (biopsy-naïve men)	
Agreement analyses				
MRI pathway to SB	1.12 (1.02-1.23) 25 studies, 6944 P	1.44 (1.19-1.75) 10 studies, 1564 P	1.05 (0.95-1.16) 20 studies, 5219 P	
MRI pathway missed % (95%CI) less than SB:	12 (2-23)	44 (19-75)	5 (-5-16)	
<p>CI=confidence interval, ISUP: International Society of Urological Pathology, MRI=magnetic resonance imaging, P=participants, SB=systematic biopsy</p> <p>*using a baseline prevalence of 30%</p> <p>#for example: "In a population of 1000 men at risk for prostate cancer, where 300 men actually have clinically significant prostate cancer, MRI will correctly identify 273 men as having clinically significant prostate cancer but miss the remaining 27 men; for the 700 men that do not have clinically significant prostate cancer, MRI will correctly identify 259 as not having prostate cancer but will misclassify 441 men as having clinically significant prostate cancer."</p> <p>number needed to biopsy (NNB)</p> <p>for systematic biopsy in addition to MRI-targeted biopsy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in biopsy-naïve men with a positive MRI: <ul style="list-style-type: none"> o grade ≥2 PCa detection: 20 (95 % CI 12-36) 				

Drost FH, Osses DF, Nieboer D. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 25;4(4):CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.

Drost FJH, Osses D, Nieboer D. et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):78-94. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.

- o grade ≥ 3 PCa: 27 (95% CI 16-45)
- in biopsy-naïve men with a negative MRI:
 - o grade ≥ 2 PCa detection: 13 (95% CI 9-18)
 - o grade ≥ 3 PCa: 33 (95% CI 18-63)
- in men with a prior negative biopsy and a positive MRI:
 - o grade ≥ 2 PCa: 37 (95% CI 18-83)
 - o grade ≥ 3 PCa: 83 (95% CI 31-250)
- in men with a prior negative biopsy and MRI-negative:
 - o grade ≥ 2 PCa: 19 (95% CI 11-32)
 - o grade ≥ 3 PCa: 31 (95% CI 16-63)

Table 2 Detecting ISUP grade 1 prostate cancer by MRI, MRI-targeted biopsy, MRI-pathway and systematic biopsy (n=10,051)

	pooled sensitivity (95%CI)	pooled specificity (95%CI)	Avoidable overdiagnosis per 1000 men (95%CI)
Accuracy analysis			
MRI compared to template-guided biopsy	0.70 (0.59-0.80) 10 studies, 1764 P (low certainty of evidence)	0.27 (0.19-0.37) 10 studies (low certainty of evidence)	63 (42-86)
MRI-targeted biopsy compared to template-guided biopsy	0.51 (0.21-0.81) 5 studies, 497 P (low certainty of evidence)	1.00 (0.77-1.00) 5 studies (low certainty of evidence)	103 (40-166)
MRI pathway compared to template-guided biopsy	0.34 (0.19-0.53) 5 studies, 681 P (low certainty of evidence)	1.00 (0.90-1.00) 8 studies (low certainty of evidence)	139 (99-170)
Systemic biopsy compared to template-guided biopsy	0.55 (0.25-0.83) 4 studies, 3421 P (low certainty of evidence)	0.99 (0.81-1.00) 4 studies (low certainty of evidence)	95 (36-158)
	pooled detection ratio (95%CI)	pooled detection ratio (95%CI)	pooled detection ratio (95%CI) (biopsy-naïve men)

<p>Drost FH, Osses DF, Nieboer D. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2019 Apr 25;4(4):CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.</p> <p>Drost FJH, Osses D, Nieboer D. et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. <i>Eur Urol.</i> 2020 Jan;77(1):78-94. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.</p>				
		(mixed population)	(prior-negative biopsy men)	
Agreement analyses				
	MRI pathway to SB (mixed population)	0.61 (0.52-0.71) 21 studies, 5442 P	0.62 (0.44-0.88) 8 studies, 1202 P	0.63 (0.54-0.74) 17 studies, 4079 P
Comments	<p>Articles included in this study:</p> <p>eighteen studies (test accuracy - index tests versus reference standard (template-guided biopsy):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15 studies on MRI (Abd-Alazeez 2014; Ahmed 2017; Dal Moro 2019; Distler 2017; Grey 2015; Hansen 2016a; Hansen 2018; Hansen 2017; Kesch 2017; Lawrence 2014; Mortezaavi 2018; Muthuveloe 2016; Pepe 2013; Thompson 2016; Tsvivan 2017); - eight studies on MRI, MRI-targeted biopsy and the MRI pathway in the same men (Dal Moro 2019; Distler 2017; Hansen 2016a; Hansen 2017; Kesch 2017; Lawrence 2014; Mortezaavi 2018; Pepe 2013); - four studies: on systematic biopsy (Ahmed 2017; Nafie 2014; Nafie 2017; Ploussard 2014) <p>twenty-five studies (agreement between the MRI pathway and systematic biopsy in detecting prostate cancer): Alberts 2017; Boesen 2017a; Boesen 2018; Castellucci 2017; Chang 2017; Chen 2015; Cool 2016; Costa 2013; Delongchamps 2013; Filson 2016; Garcia Bennett 2017; Grönberg 2018; Jambor 2015; Jambor 2017; Kim 2017; Lee 2016; Lee 2017; Okcelik 2016; Panebianco 2015; Peltier 2015; Pokorny 2014; Rouvière 2019a; Say 2016; Tontilla 2016; Van der Leest 2018)</p> <p>-----</p> <p>Abd-Alazeez 2014 {published and unpublished data}. Abd-Alazeez, M, Arya HU, Charman SC, Anastasiadis E, Freeman A, Emberton M, et al. The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level-Canit rule out clinically significant prostate cancer?. <i>Urologic Oncology</i> 2014;32(1):45.e17-45.e22.</p> <p>Ahmed 2017 {published and unpublished data}. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. <i>Lancet</i> 2017;389(10071):815-22.</p> <p>Alberts 2017 {published data only}. Alberts AR, Schoots IG, Bokhorst LP, Drost FH, Van Leenders CJ, Krestin GP, et al. Characteristics of prostate cancer found at fiSh screening in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam: can we selectively detect high-grade prostate cancer with upfront multivariable risk stratification and magnetic resonance imaging?. <i>European Urology</i> 19 June 2017 [Epub ahead of print];S0302-2838(17):30514-6.</p> <p>Boesen 2017a {published data only (unpublished sought but not used)}. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Thomsen HS. A prospective comparison of selective multiparametric magnetic resonance imaging fusion-targeted and systematic transrectal ultrasound-guided biopsies for detecting prostate cancer in men undergoing repeated biopsies. <i>Urologia Internationalis</i> 2017;99(4):384-91.</p>			

Drost FH, Osses DF, Nieboer D. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 25;4(4):CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.

Drost FJH, Osses D, Nieboer D. et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):78-94. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.

Boesen 2018 {published and unpublished data}. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup K-C, Winther, et al. Assessment of the diagnostic accuracy of biparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer in biopsy-naïve men the Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer (BIDOC) Study. *JAMA Network Open* 2018;1(2):e180219.

Castellucci 2017 {published and unpublished data}. Castellucci R, Linares Quevedo AI, Sánchez Gómez FJ, Díez Rodríguez J, Cogorno L, Cogollos Acuña I, et al. Prospective non-randomized study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy to magnetic resonance imaging with subsequent MRI-guided biopsy in biopsy-naïve patients. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2017;69(6):589-95.

Chang 2017 {published and unpublished data}. Chang CH, Chiu HC, Lin WC, Ho TL, Chang H, Chang YH, et al. The influence of serum prostate-specific antigen on the accuracy of magnetic resonance imaging targeted biopsy versus saturation biopsy in patients with previous negative biopsy. *BioMed Research International* 2017;2017:7617148.

Chen 2015 {published data only}. Chen J, Yi XL, Jiang LX, Wang R, Zhao JG, Li YH, et al. 3-tesla magnetic resonance imaging improves the prostate cancer detection rate in transrectal ultrasound-guided biopsy. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2015;9(1):207-12.

Cool 2016 {published data only}. Cool DW, Romagnoli C, Izawa JI, Chin J, Gardi L, Tessier D, et al. Comparison of prostate MRI-3D transrectal ultrasound fusion biopsy for first-time and repeat biopsy patients with previous atypical small acinar proliferation. *Canadian Urological Association Journal* 2016;10(9-10):342-8.

Costa 2013 {published data only}. Costa DN, Bloch BN, Yao DF, Sanda MG, Ngo L, Genega EM, et al. Diagnosis of relevant prostate cancer using supplementary cores from magnetic resonance imaging-prompted areas following multiple failed biopsies. *Magnetic Resonance Imaging* 2013;31(6):947-52.

Dal Moro 2019 {published and unpublished data}. Dal Moro F, Zecchini G, Morlacco A, Gardiman MP, Lacognata CS, Lauro A, et al. Does 1.5 T mpMRI play a definite role in detection of clinically significant prostate cancer? Findings from a prospective study comparing blind 24-core saturation and targeted biopsies with a novel data remodeling model. *Aging Clinical and Experimental Research* 2019;31(1):115-23.

Delongchamps 2013 {published data only}. Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, Beuvon F, Bouazza N, Flam T, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *The Journal of Urology* 2013;189(2):493-9.

Distler 2017 {published data only}. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer HP, Wieczorek K, et al. The value of PSA density in combination with PI-RADS for the accuracy of prostate cancer prediction. *The Journal of Urology* 2017;198(3):575-82.

Filson 2016 {published data only}. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance ultrasound fusion biopsy: the role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016;122(6):884-92.

Garcia Bennett 2017 {published and unpublished data}. Garcia Bennett J, Vilanova JC, Guma Padro J, Parada D, Conejero A. Evaluation of MR imaging-targeted biopsies of the prostate in biopsy naïve patients. A single centre study. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2017;98(10):677-84.

Grey 2015 {published and unpublished data}. Grey AD, Chana MS, Popert R, Wolfe K, Liyanage SH, Acher PL. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) prostate

Drost FH, Osses DF, Nieboer D. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 25;4(4):CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.

Drost FJH, Osses D, Nieboer D. et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):78-94. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.

imaging reporting and data system (PI-RADS) scoring in a transperineal prostate biopsy setting. *BJU International* 2015;115(5):728-35.

Grönberg 2018 {published and unpublished data}. Grönberg H, Eklund M, Picker W, Aly M, Jäderling F, Adolfsson J, et al. Prostate cancer diagnostics using a combination of the Stockholm3 blood test and multiparametric magnetic resonance imaging. *European Urology* 2018;74(6):722-8.

Hansen 2016a {published and unpublished data}. Hansen N, Patruno G, Wadhwa K, Gaziev G, Miano R, Barrett T, et al. Magnetic resonance and ultrasound image fusion supported transperineal prostate biopsy using the Ginsburg protocol: technique, learning points, and biopsy results. *European Urology* 2016;70(2):332-40.

Hansen 2017 {published data only}. Hansen NL, Kesch C, Barrett T, Koo B, Radtke JP, Bonenkamp D, et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU International* 2017;120(5):631-8.

Hansen 2018 {published data only}. Hansen NL, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonenkamp D, O'Sullivan R, et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU International* 2018;122(1):40-9.

Jambor 2015 {published data only}. Jambor I, Kähkönen E, Taimen P, Merisaari H, Saunavaara J, Alanen K, et al. Prebiopsy multiparametric 3T prostate MRI in patients with elevated PSA, normal digital rectal examination, and no previous biopsy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2015;41(5):1394-404.

Jambor 2017 {published data only}. Jambor I, Boström PJ, Taimen P, Syvänen K, Kähkönen E, Kallajoki M, et al. Novel biparametric MRI and targeted biopsy improves risk stratification in men with a clinical suspicion of prostate cancer (IMPROD Trial). *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017;46(4):1089-95.

Kesch 2017 {published and unpublished data}. Kesch C, Radtke JP, Popeneciu IV, Gasch C, DieOenbacher SC, Klein T, et al. TOP: prospective evaluation of a volume based, computer assisted method for transperineal optimized prostate biopsy. *Urologia Internationalis* 2017;99(2):149-55.

Kim 2017 {published and unpublished data}. Kim EH, Weaver JK, Shetty AS, Vetter JM, Andriole GL, Strope SA. Magnetic resonance imaging provides added value to the prostate cancer prevention trial risk calculator for patients with estimated risk of high-grade prostate cancer less than or equal to 10%. *Urology* 2017;102:183-9.

Lawrence 2014 {published data only}. Lawrence EM, Tang SY, Barrett T, Koo B, Goldman DA, Warren AY, et al. Prostate cancer: performance characteristics of combined T2W and DW-MRI scoring in the setting of template transperineal re-biopsy using MR-TRUS fusion. *European Radiology* 2014;24(7):1497-505.

Lee 2016 {published and unpublished data}. Lee DH, Nam JK, Park SW, Lee SS, Han JY, Lee SD, et al. Visually estimated MRI targeted prostate biopsy could improve the detection of significant prostate cancer in patients with a PSA level. *Yonsei Medical Journal* 2016;57(3):565-71.

Lee 2017 {published and unpublished data}. Lee DH, Nam JK, Lee SS, Han JY, Lee JW, Chung MK, et al. Comparison of multiparametric and biparametric MRI in first round cognitive targeted prostate biopsy in patients with PSA levels under 10 ng/mL. *Yonsei Medical Journal* 2017;58(5):994-9.

Mortezavi 2018 {published data only}. Mortezavi A, Märzendorfer O, Donati OF, Rizzi G, Rupp NJ, Wettstein MS, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance

Drost FH, Osses DF, Nieboer D. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 25;4(4):CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.

Drost FJH, Osses D, Nieboer D. et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):78-94. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.

imaging and fusion guided targeted biopsy evaluated by transperineal template saturation prostate biopsy for the detection and characterization of prostate cancer. *Journal of Urology* 2018;200(2):309-18.

Muthuveloe 2016 {published and unpublished data}. Muthuveloe D, Telford R, Viney R, Patel P. The detection and upgrade rates of prostate adenocarcinoma following transperineal template-guided prostate biopsy – a tertiary referral centre experience. *Central European Journal of Urology* 2016;69(1):42-7.

Nafie 2014 {published data only}. Nafie S, Mellon JK, Dormer JP, Khan MA. The role of transperineal template prostate biopsies in prostate cancer diagnosis in biopsy naïve men with PSA less than 20 ng mL⁻¹. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2014;17(2):170-3.

Nafie 2017 {published data only}. Nafie S, Wanis M, Khan M. The efficacy of transrectal ultrasound guided biopsy versus transperineal template biopsy of the prostate in diagnosing prostate cancer in men with previous negative transrectal ultrasound guided biopsy. *Urology Journal* 2017;14(2):3008-12.

Okcelik 2016 {published and unpublished data}. Okcelik S, Soydan H, Ates F, Berber U, Saygin H, Sonmez G, et al. Evaluation of PCA3 and multiparametric MRI's: collective benefits before deciding initial prostate biopsy for patients with PSA level between 3-10ng/mL. *International Brazilian Journal of Urology* 2016;42(3):449-55.

Panebianco 2015 {published and unpublished data}. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urologic Oncology* 2015;33(1):17.e1-17.e7.

Peltier 2015 {published data only}. Peltier A, Aoun F, Lemort M, Kwizera F, Paesmans M, Van Velthoven R. MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naïve men. *Biomed Research International* 2015;2015:571708.

Pepe 2013 {published data only (unpublished sought but not used)}. Pepe P, Garufi A, Priolo G, Candiano G, Pietropaolo F, Pennisi M, et al. Prostate cancer detection at repeat biopsy: can pelvic phased array multiparametric MRI replace saturation biopsy?. *Anticancer Research* 2013;33(3):1195-200.

Ploussard 2014 {published data only}. Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, Terry S, Vacherot F, Vordos D, et al. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. *European Urology* 2014;65(1):154-61.

Pokorny 2014 {published and unpublished data}. Pokorny MR, De Rooij M, Duncan E, Schröder FH, Parkinson R, Barentsz JO, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *European Urology* 2014;66(1):22-9.

Rouvière 2019a {published data only}. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechavallier F, et al. MRI-FIRST Investigators. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncology* 2019;20(1):100-9.

Say 2016 {published data only}. Say RK. MRI-ultrasound fusion targeted biopsy in men with prior negative prostate biopsy for prostate cancer [PhD thesis]. Vol. 2078, New Haven, CT: Yale Medicine Thesis Digital Library, 2016. [elischolar.library.yale.edu/yumtdl/2078]

Thompson 2016 {published and unpublished data}. Thompson JE, Van Leeuwen PJ, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, et al. The diagnostic performance of multiparametric

Drost FH, Osses DF, Nieboer D. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 25;4(4):CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.

Drost FJH, Osses D, Nieboer D. et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):78-94. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.

magnetic resonance imaging to detect significant prostate cancer. *Journal of Urology* 2016;195(5):1428-35.

Tonttila 2016 {published and unpublished data}. Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E, et al. Prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in biopsynaïve men with suspected prostate cancer based on elevated prostate-specific antigen values: results from a randomized prospective blinded controlled trial. *European Urology* 2016;69(3):419-25.

Tsivian 2017 {published and unpublished data}. Tsivian M, Gupta RT, Tsivian E, Qi P, Mendez MH, Abern MR, et al. Assessing clinically significant prostate cancer: diagnostic properties of multiparametric magnetic resonance imaging compared to three-dimensional transperineal template mapping histopathology. *International Journal of Urology* 2017;24(2):137-43.

Van der Leest 2018 {published data only}. Van der Leest MM, Cornel EB, Israël B, Hendriks RJ, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicentre clinical study. *European Urology* 23 November 2018 [Epub ahead of print];S0302-2838(18):30880-7. [DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.023]

Tabelle 16 Elwenspoek et al. JAMA Netw Open 2019 mMRI, targeted biopsy vs. systematic biopsy

Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF. et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019 Aug 2;2(8):e198427. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8427.

Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390032/ https://osf.io/pj2cn/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	systematic review and meta-analysis
Sources	MEDLINE, Embase, Cochrane, Web of Science, clinical trial registries, and reference lists of recent reviews were searched (through December 2018)
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> - randomized clinical trials - comparing diagnostic pathways including prebiopsy MRI vs. systematic biopsy alone (transrectal ultrasonography-guided biopsy) - in biopsy-naïve men with a clinical suspicion of PCa
Outcome(s)	<ul style="list-style-type: none"> - detection rate (clinically significant and insignificant PCa) - number of biopsy procedures - number of biopsy cores taken - complications - dichotomous data: relative risk (RR) with the associated 95% confidence intervals - continuous data: mean difference between groups and associated 95% CIs
Quality of evidence	methodological quality: Cochrane Risk of Bias tool most domains were classified as low risk of bias, in seven cases "some concerns" were described (mostly within the domain of randomization procedure)
Results	<p>n=7 RCT (6 original investigations and 1 conference abstract), 2582 participants</p> <ul style="list-style-type: none"> - data from 5 RCTs contributed to the analysis of MRI plus targeted and systematic biopsy pathway - data from 5 RCTs were used to analyze the MRI plus targeted biopsy pathway <p>three diagnostic pathways were described:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a transrectal ultrasonography-guided systematic biopsy alone pathway (control), in which all patients with clinical suspicion of prostate cancer undergo this procedure - a magnetic resonance imaging (MRI) plus targeted biopsy pathway, in which individuals with a positive prebiopsy MRI undergo a transrectal ultrasonography-guided targeted biopsy alone - a MRI plus targeted and systematic biopsy pathway, in which individuals with positive prebiopsy MRI findings undergo a transrectal ultrasonography-guided targeted biopsy combined with a systematic biopsy - (in both hypothetical MRI pathways, individuals with negative MRI findings do not undergo a prostate biopsy procedure)

Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF. et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019 Aug 2;2(8):e198427. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8427.

	<ul style="list-style-type: none"> - in most RCTs, it was not possible to assess the risk of complications - one study reported complications (Kasivisvanathan et al): frequency of hematuria (30% vs 63%), hemoejaculate (32%vs 60%), rectal bleeding (14%vs 22%), erectile dysfunction (11% vs 16%), and pain at the site of the procedure (13%vs 23%) - median number of targeted cores ranged from 1 to 6 compared with a mean number of systematic biopsy cores in the systematic biopsy alone group ranging from 11-12 			
		detection rate RR (95%CI)	with negative MRI-re- sult, % (95 % CI)	PCa missed by prebiopsy MRI pathway
	MRI followed by targeted and systematic biopsy	Biparametric, n=1 0.78 (0.55-1.09) Multiparametric, n=4 1.36 (0.79-2.34)	Biparametric, n=1 26.74 (17.77-37.38) Multiparametric, n=4 33.49 (22.55-45.39)	Biparametric, n=1 30.43 (13.21-52.92) Multiparametric, n=4 30.80 (15.19-48.87)
	MRI followed by targeted biopsy	Biparametric, n=1 0.78 (0.55-1.09) Multiparametric, n=4 1.57 (1.02-2.41)		
	CI=confidence interval, MRI=magnetic resonance imaging, RR=risk ratio (95 % CI)			
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - publication bias was not addressed - sensitivity and specificity could not be calculated (most patients did not undergo a reference standard procedure (ie, saturation biopsy or prostatectomy)) - a high degree of heterogeneity among studies was reported - research was supported by the National Institute for Health Research (NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research and CareWest (CLAHRCWest) at University Hospitals Bristol National Health Service (NHS) Foundation Trust <p>Articles included in this study:</p> <p>25. Baco E, Rud E, Eri LM, et al. A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. Eur Urol. 2016;69(1):149-156. doi:10.1016/j.eururo.2015.03.041</p> <p>26. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. N Engl J Med. 2018;378(19):1767-1777. doi:10.1056/NEJMoa1801993</p> <p>27. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, et al Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. Urol Oncol. 2015;33(1):17.e1-17.e7. doi:10.1016/j.urolonc.2014.09.013</p> <p>28. Park BK, Park JW, Park SY, et al. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy. AJR Am J Roentgenol. 2011;197(5):W876-W881. doi:10.2214/AJR.11.6829</p> <p>29. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, et al. Diagnostic pathway with multiparametric magnetic resonance imaging versus standard pathway: results from a randomized prospective</p>			

Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF. et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Aug 2;2(8):e198427. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8427.

study in biopsy-naïve patients with suspected prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;72(2):282-288. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.041

30. Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, et al. Prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in biopsy-naïve men with suspected prostate cancer based on elevated prostate-specific antigen values: results from a randomized prospective blinded controlled trial. *Eur Urol*. 2016;69(3):419-425. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.024

31. Plata-Bello A, Gonzalez Perez L, Díaz Flores L, et al. Image-based diagnosis of prostate cancer (DIMCAPRO study): randomized prospective study in biopsy-naïve population comparing diagnosis standard pathway vs an image-guided approach using mpMRI and target biopsy. *J Urol*. 2018;199(4S):e609. doi:10.1016/j.juro.2018.02.1468

Tabelle 17 Kasivisvanathan et al. Eur Urol. 2019 MRI-targeted biopsy vs. systematic biopsy

Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB. et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2019 Sep;76(3):284-303. doi: 10.1016/j.eururo.2019.04.043.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31130434/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review and meta-analysis
Sources	MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane, Clinical trials databases (up to 28 July 2017)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prospective or retrospective paired studies or RCT - index-test: magnetic resonance imaging-targeted biopsy (MRI-TB) - comparator: systematic biopsy (TRUS-transrectal ultrasound-guided or TMP-transperineal template) - report number of men with at least one of the target conditions in those with raised PSA or abnormal digital rectal examination - it was necessary to be able to derive the cancer detection specifically from the biopsies taken from MRI-suspicious area <p>(comment: if the definition was not specified, the cancer with Gleason grade 3 + 4 or greater was considered clinically significant)</p>
Outcome(s)	<p>primary: detection rate / detection ratio (DR)</p> <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion of cores positive for prostate cancer by MRI-TB vs. systematic biopsy - proportion of men having MRI-TB and systematic biopsy, who had cancer upgraded or downgraded on subsequent radical prostatectomy - proportion of clinically significant cancer missed
Quality of evidence	<p>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2) checklist</p> <p>Cochrane risk of bias tool</p> <p>the overall methodological quality of the studies was rated as moderate, the overall methodological quality of RCTs was rated as good</p>
Results	<p>n=76, n=68 studies with paired design, n=8 RCT, 14709 participants</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 RCT (n=2635), detection rate (DR) <ul style="list-style-type: none"> o MRI-TB alone vs. TRUS biopsy alone, (n=2 studies, citation [1,6] within the publication): <ul style="list-style-type: none"> ▪ clinically significant cancer: DR 1.46 (95 % CI 1.12-1.90) and DR 2.43 (95% CI 1.53-3.84), respectively ▪ clinically insignificant cancer: DR 0.41 (95% CI 0.26-0.65) and DR 0.57 (95% CI 0.23-1.40), respectively ▪ no meta-analysis was conducted due to heterogeneity o MRI-TB+TRUS biopsy vs. TRUS biopsy alone, (n=5 studies, meta-analysis):

Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB. et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019 Sep;76(3):284-303. doi: 10.1016/j.eururo.2019.04.043.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ clinically significant cancer: DR 1.21 (95% CI 0.94-1.57), p=0.14, I2=52% ▪ clinically insignificant cancer: DR 1.11 (95 % CI 0.49-2.51), p=0.80, I2=52% <ul style="list-style-type: none"> - 56 study cohorts (n=4652 patients) were included in the analysis of detection rates of clinically significant cancer (MRI arm of 4 RCT, where MRI-TB and systematic biopsy were carried out in the same patient, citation [5,20,21,79] within the publication) <ul style="list-style-type: none"> ○ MRI-TB vs. systematic biopsy: DR 1.16 (95% CI 1.09-1.24), p<0.0001, I2=87% ○ MRI-TB vs. TRUS biopsy: DR 1.22 (95% CI 1.13-1.32), I2=87% ○ MRI-TB vs. TPM biopsy: DR 0.99 (95% CI 0.91-1.07), I2=77%, difference between subgroups, p=0.083 - 46 study cohorts (n=2124 patients) were included in the analysis of clinically insignificant cancer detection <ul style="list-style-type: none"> ○ MRI-TB vs. systematic biopsy: DR 0.66 (95 % CI 0.57-0.76), p<0.0001, I2=88% ○ MRI-TB vs. TRUS biopsy: DR 0.64 (95% CI 0.54-0.76), I2=90% ○ MRI-TB vs. TPM biopsy: DR 0.74 (95% CI 0.60-91), I2=58%, difference between subgroups, p=0.61 ○ for the definition of clinically insignificant cancer as Gleason grade 3 + 3: DR 0.74 (95%CI 0.65-0.84), p<0.0001) - 61 study cohorts (n=6742 patients) included in the analysis of any cancer detection, DR 1.02 (95 % CI 0.96-1.08), p=0.49 <p>(CI=confidence interval, DR=detection rate)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - proportion of cores positive for cancer: (n=18 studies, n=2045 men): <ul style="list-style-type: none"> ○ MRI-TB: 2464 out of 7866 (31%) ○ systematic biopsy: 3943 out of 35873 (11%) ○ relative risk (RR) 3.17 (95 % CI 2.82-3.56), p<0.0001 - proportion of men with cancer upgraded or downgraded on radical prostatectomy: (n=1 study): <ul style="list-style-type: none"> ○ 4 of 27 (15%) men undergoing TRUS biopsy were upgraded vs. 5 of 30 (17%) men undergoing MRI-TB ○ 4 of 27 (15%) men were downgraded from TRUS biopsy to prostatectomy vs. 6 of 30 (20%) were downgraded from MRI-TB to radical prostatectomy - proportion of men with clinically significant cancer missed by MRI-TB but detected by addition of systematic biopsy (n=56 study cohorts, n=4652 patients): 13 % (95% CI 10-16%), p<0.0001 <p>CI=confidence interval, MRI=magnetic resonance imaging, RR=risk ratio (95 % CI)</p>
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - the review was registered (PROSPERO, ID CRD42015017543) - there was an indication of funnel plot asymmetry

Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB. et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2019 Sep;76(3):284-303. doi: 10.1016/j.eururo.2019.04.043.

Articles included in this study:

Studies with paired design: [5, 19-89] within the reference list of the publication

RCTs: [1,5,6,20,21,79,90,91] within the reference list of the publication

[1] Kasivisvanathan et al. N Engl J Med 2018

[5] Pannebianco et al. Urol Oncol 2015

[6] Porpiglia et al. Eur Urol 2017

[20] Arsov et al. Eur Urol 2015

[21] Baco et al. Eur Urol 2016

[79] Tonttila et al. Eur Urol 2016

[90] Park et al. AJR Am J Roentgenol 2011

[91] Taverna et al. World J Urol 2016

Tabelle 18 Sathianathen et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019 Accuracy of MRI pathway

Sathianathen NJ, Butaney M, Bongiorno C. Accuracy of the magnetic resonance imaging pathway in the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019 Mar;22(1):39-48. doi: 10.1038/s41391-018-0075-4.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108376/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review and meta-analysis
Sources	MEDLINE, Embase, Cochrane, Science Direct, HTA database, Google Scholar, Web of Science were searched (up to May 2017)
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> - retrospective and prospective trials - patients underwent both MRT-guided biopsy and an appropriate reference standard (template or saturation biopsy of any approach) - at least 20 cores were obtained (high diagnostic accuracy) - adequate information to determine the number of cancer missed on MRT-guided biopsy
Outcome(s)	primary: sensitivity
Quality of evidence	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2) Tool overall the quality of included studies was rated as low (e.g. missing information, not appropriately blinded)
Results	n=15, n=2829 participants, <ul style="list-style-type: none"> - n=437 participants with primary biopsy, n=1124 participants with previous biopsy, n=228 participants on active surveillance - summary sensitivity for the MRI pathway: 78.3% (95% CI 75.0-81.4%), I²=36% - sensitivity for studies with low applicability concerns (n=8): 79.7% (95% CI 74.6-84.4%), significant heterogeneity CI=confidence interval, MRI=magnetic resonance imaging
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - the study was registered in PROSPERO (CRD42018083802) - detailed single test results of included studies were presented in Table 2 within the publication (e.g. detection rate, cases missed by MRT-guided biopsy) <p>Articles included in this study:</p> <p>(13) Radtke et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016</p> <p>(14) Kuru et al. J Urol 2013</p> <p>(15) Radtke et al. J Urol 2015</p> <p>(16) Hansen et al. BJU Int 2017</p> <p>(17) Pepe et al. Clin Genitourin Cancer 2017</p> <p>(18) Pepe et al. Anticancer Res 2017</p>

Sathianathan NJ, Butaney M, Bongiorno C. Accuracy of the magnetic resonance imaging pathway in the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 Mar;22(1):39-48. doi: 10.1038/s41391-018-0075-4.

- (19) Distler et al. *Urologe* 2016
- (20) Kesch *Urol A* 2016
- (21) Cheng et al. *Asian J Urol* 2017
- (22) Pepe et al. *Scandinavian J Urol* 2017
- (38) Kasivisvanathan *J Urol* 2013
- (39) Lawrence et al. *Eur Radiol* 2014
- (40) Valerio et al. *Eur Urol* 2015
- (41) Chen et al. *Int J Urol* 2016
- (42) Ting et al. *Prostate cancer* 2016

Tabelle 19 Tu et al. Urol Int. 2020 diagnostic role of MRI-targeted biopsy (biopsy-naïve men)

Tu X, Liu Z, Zhang C. et al. Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: A Meta-Analysis. Urol Int. 2020;104(3-4):187-198. doi: 10.1159/000504028.			
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825927/		
AMSTAR 2 rating	low		
Design	systematic review and meta-analysis		
Sources	MEDLINE, Embase, Cochrane and references cited in full-text articles were searched (up to December 2018)		
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - comparative studies in the same participants or between comparable population (RCT) - biopsy-naïve men scheduled for prostate biopsy with increased PSA and/or abnormal digital rectal examination - underwent prebiopsy magnetic resonance imaging (MRI) - with positive MRI received systematic biopsy (SB) and/or MRI-targeted biopsy (TB) - data could be extracted to calculate overall PCa and/or csPCa (clinically significant) detection rates <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TB and SB data were not reported separately - Unpublished data or meeting abstracts - Non-English studies - Reviews or study protocols 		
Outcome(s)	detection rates, sensitivity, risk ratio (RR), underdetection rate if available also for PCa of GS \geq 3+4		
Quality of evidence	<p>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2) tool</p> <p>authors documented high risk of bias and applicability concerns within the domain of reference standard and unclear risk of bias and applicability concerns within all other domains</p> <p>Cochrane risk of bias tool</p> <p>overall, authors judged most of the domains were graded as low to moderate</p>		
Results	n=31 (n=25 own control studies and n=6 RCT)		
	<ul style="list-style-type: none"> - 18 own control studies, n=4020 participants (MRI positive received both SB and TB) - 8 studies (n=5 own control and 2 RCT), n=789 participants (SB only for negative MRI) were included in the meta-analyses 		
		detection rate %	relative sensitivity, risk ratio, RR (95% CI)
	own control studies (MRI)	overall 65.90, n=18 studies, n=4020 participants	overall TB vs. SB

Tu X, Liu Z, Zhang C. et al. Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: A Meta-Analysis. Urol Int. 2020;104(3-4):187-198. doi: 10.1159/000504028.

	<p>positive re- ceived both SB and TB)</p>	<p>mean 64.84, median 62.92, range 50.45-82.39</p> <p>csPCa 49.13</p> <p>mean 49.26, median 47.82, range 33.56-72.54</p> <p>cinsPCa 16.77</p> <p>mean 15.58, median 15.76, range 4-25.55</p>	<p>0.98 (0.92-1.05), I2=88%, n=18 studies, n=2649x2 participants</p> <p>csPCa TB vs. SB</p> <p>1.19 (1.10-1.30), I2=87%, n=18 studies, n=1975x2 participants</p> <p>PCa≥GS 3+4 TB vs. SB</p> <p>1.20 (1.07-1.34), I2=88%, n=15 studies, n=1194+1494 participants</p>
	<p>RCT (MRI posi- tive received SB+TB, SB only for negative MRI)</p>		<p>overall TB vs. SB</p> <p>1.48 (0.99-2.22), I2=88%, n=4 studies, n=1513 participants</p> <p>csPCa</p> <p>1.23 (0.73-2.07), I2=69%, n=3 studies, n=373 participants</p> <p>cinsPCa</p> <p>1.47 (0.54-4.03), I2=45%, n=3 studies, n=373 participants</p>
	<p>RCT (MRI posi- tive received TB, SB only for neg- ative MRI)</p>		<p>overall TB vs. SB</p> <p>1.49 (0.91-2.44), I2=71%, n=3 studies, n=410 participants</p> <p>csPCa</p> <p>1.27 (0.69-2.32), I2=86%, n=3 studies, n=500 participants</p> <p>cinsPCa</p> <p>0.71 (0.37-1.39), I2=0%, n=2 studies, n=325 participants</p>
	<p>own control and RCT (SB only for negative MRI)</p>	<p>overall 30.29, n=8 studies, n=789 participants</p> <p>mean 29.74, median 30.06, range 19.29-39.83</p> <p>csPCa 10.9</p> <p>mean 12.28, median 11.81, range 3.24-23.08</p> <p>cinsPCa 19.39</p> <p>mean 17.19, median 18.63, range 7.69-20.39</p>	
<p>CI=confidence interval, cinsPCa=clinically insignificant prostate cancer, csPCa=clinically significant prostate cancer, GS=Gleason score, MRI=magnetic resonance imaging, RR=risk ratio (95 % CI), SB=systematic biopsy, TB=MRI-targeted biopsy</p> <p>- underdetection rate: n=15 own control studies (investigate the independent role of TB for participants with positive MRI)</p>			

Tu X, Liu Z, Zhang C. et al. Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: A Meta-Analysis. *Urol Int.* 2020;104(3-4):187-198. doi: 10.1159/000504028.

	<ul style="list-style-type: none"> - authors documented by omitting SB from the combined biopsy test, 12.81% (mean 11.28%, median 11.67%) less csPCy and 20.76% (mean 23.18%, median 22.92%) less cinsPCa would have been detected - authors documented the omission of TB, 25.69% (mean 27.26%, median 22.73%) less csPCa and 10.8% (mean 9.02%, median 7.69%) more cinsPCa would have been detected
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - heterogeneity existed, subgroup analyses were performed - funnel plot revealed potential publication bias <p>Articles included in this study:</p> <p>Own control studies</p> <p>21 Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. <i>BJU Int.</i> 2011 Oct;108(8 Pt 2):E171-8. Pubmed/Medline (NLM)</p> <p>22 Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schröder FH, Parkinson R, Barentsz JO, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. <i>Eur Urol.</i> 2014 Jul;66(1):22-9. Pubmed/Medline (NLM)</p> <p>23 Quentin M, Blondin D, Arsov C, Schimmöller L, Hiester A, Godehardt E, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naïve men with elevated prostate specific antigen. <i>J Urol.</i> 2014 Nov;192(5):1374-9. Pubmed/Medline (NLM)</p> <p>24 Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. <i>Eur Urol.</i> 2014 Aug;66(2):343-51. Pubmed/Medline (NLM)</p> <p>25 Chen J, Yi XL, Jiang LX, Wang R, Zhao JG, Li YH, et al. 3-Tesla magnetic resonance imaging improves the prostate cancer detection rate in transrectal ultrasound-guided biopsy. <i>Exp Ther Med.</i> 2015 Jan;9(1):207-12. Pubmed/Medline (NLM)</p> <p>26 de Gorski A, Rouprêt M, Peyronnet B, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. <i>J Urol.</i> 2015 Sep;194(3):669-73. Pubmed/Medline (NLM)</p> <p>27 Jambor I, Kähkönen E, Taimen P, Merisaari H, Saunavaara J, Alanen K, et al. Prebiopsy multiparametric 3T prostate MRI in patients with elevated PSA, normal digital rectal examination, and no previous biopsy. <i>J Magn Reson Imaging.</i> 2015 May;41(5):1394-404. Pubmed/Medline (NLM)</p> <p>28 Mendhiratta N, Rosenkrantz AB, Meng X, Wysock JS, Fenstermaker M, Huang R, et al. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy in a Consecutive Cohort of Men with No Previous Biopsy: Reduction of Over Detection through Improved Risk Stratification. <i>J Urol.</i> 2015 Dec;194(6):1601-6. Pubmed/Medline (NLM)</p> <p>29 Mozer P, Rouprêt M, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, de Gorski A, et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. <i>BJU Int.</i> 2015 Jan;115(1):50-7. Pubmed/Medline (NLM)</p> <p>30 Peltier A, Aoun F, Lemort M, Kwizera F, Paesmans M, Van Velthoven R. MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naïve men. <i>Biomed Res Int.</i> 2015;2015:571708. Pubmed/Medline (NLM)</p>

Tu X, Liu Z, Zhang C. et al. Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: A Meta-Analysis. *Urol Int.* 2020;104(3-4):187-198. doi: 10.1159/000504028.

31 Delongchamps NB, Portalez D, Bruguière E, Rouvière O, Malavaud B, Mozer P, et al.; MURIELLE Study Group. Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer? *J Urol.* 2016 Oct;196(4):1069-75. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

32 Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: the role of systematic and targeted biopsies. *Cancer.* 2016 Mar;122(6):884-92. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

33 Mariotti GC, Costa DN, Pedrosa I, Falsarella PM, Martins T, Roehrborn CG, et al. Magnetic resonance/transrectal ultrasound fusion biopsy of the prostate compared to systematic 12-core biopsy for the diagnosis and characterization of prostate cancer: multi-institutional retrospective analysis of 389 patients. *Urol Oncol.* 2016 Sep;34(9):416.e9-14. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

34 Meng X, Rosenkrantz AB, Mendhiratta N, Fenstermaker M, Huang R, Wysock JS, et al. Relationship Between Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI), Biopsy Indication, and MRI-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy Outcomes. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):512-7. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

35 Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Renner T, Herout R, Baunacke M, et al. Evaluation of Prostate Imaging Reporting and Data System Classification in the Prediction of Tumor Aggressiveness in Targeted Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound-Fusion Biopsy. *Urol Int.* 2017;99(2):177-85. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

36 Castellucci R, Linares Quevedo AI, Sánchez Gómez FJ, Díez Rodríguez J, Cogorno L, Cogollos Acuña I, et al. Prospective nonrandomized study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy to magnetic resonance imaging with subsequent MRI-guided biopsy in biopsy-naïve patients. *Minerva Urol Nefrol.* 2017 Dec;69(6):589-95.

37 Garcia Bennett J, Vilanova JC, Gumà Padró J, Parada D, Conejero A. Evaluation of MR imaging-targeted biopsies of the prostate in biopsy-naïve patients. A single centre study. *Diagn Interv Imaging.* 2017 Oct;98(10):677-84. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

38 Shoji S, Hiraiwa S, Ogawa T, Kawakami M, Nakano M, Hashida K, et al. Accuracy of real-time magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion image-guided transperineal target biopsy with needle tracking with a mechanical position-encoded stepper in detecting significant prostate cancer in biopsy-naïve men. *Int J Urol.* 2017 Apr;24(4):288-94.

39 Winther MD, Balslev I, Boesen L, Logager V, Noergaard N, Thestrup KD, et al. Magnetic resonance imaging-guided biopsies may improve diagnosis in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *Dan Med J.* 2017 May;64(5):64. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

40 Zhang Q, Wang W, Zhang B, Shi J, Fu Y, Li D, et al. Comparison of free-hand transperineal mpMRI/TRUS fusion-guided biopsy with transperineal 12-core systematic biopsy for the diagnosis of prostate cancer: a single-center prospective study in China. *Int Urol Nephrol.* 2017 Mar;49(3):439-48. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

41 Borkowetz A, Hadaschik B, Platzek I, Toma M, Torsev G, Renner T, et al. Prospective comparison of transperineal magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion biopsy and transrectal systematic biopsy in biopsy-naïve patients. *BJU Int.* 2018 Jan;121(1):53-60. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

42 Hansen NL, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonekamp D, O'Sullivan R, et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int.* 2018 Jul;122(1):40-9. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

43 Maxeiner A, Kittner B, Blobel C, Wiemer L, Hofbauer SL, Fischer T, et al. Primary magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided biopsy of the prostate. *BJU Int.* 2018 Aug;122(2):211-8. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

Tu X, Liu Z, Zhang C. et al. Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: A Meta-Analysis. *Urol Int.* 2020;104(3-4):187-198. doi: 10.1159/000504028.

44 Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al.; MRI-FIRST Investigators. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):100-9. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

45 van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):570-8. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

RCT

46 Park BK, Park JW, Park SY, Kim CK, Lee HM, Jeon SS, et al. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Nov;197(5):W876-81. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

47 Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol.* 2015 Jan;33(1):17.e1-7. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

48 Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol.* 2016 Jan;69(1):149-56. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

49 Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu M, Bollito E, Veltri A, et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Aug;72(2):282-8. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

50 Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E, et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naïve Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):419-25. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

51 Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al.; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018 May;378(19):1767-77. [Pubmed/Medline \(NLM\)](#)

Tabelle 20 Zhen et al. BMC Cancer 2019 Accuracy of mMRI

Zhen L, Liu X, Yegang C. et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for diagnosing prostate Cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2019 Dec 23;19(1):1244. doi: 10.1186/s12885-019-6434-2.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870327/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review and meta-analysis
Sources	MEDLINE, Embase, Cochrane databases were searched (from January 2000 to October 2018)
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> - prospectively designed without subjects-selection bias - data sufficient enough to calculate the diagnostic sensitivity and specificity of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) - pathology results provided by prostatectomy or prostate biopsy as reference - sufficient date of at least 10 patients - patients underwent T2-weighted images (T2WI) and at least one functional imaging technique - biopsy-naïve patients and/or patients with a history of the negative biopsy
Outcome(s)	accuracy (sensitivity and specificity, area under the receiver operating characteristic curve (AUC), positive predictive value and negative predictive value)
Quality of evidence	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2) tool the patient selection domain was rates as high risk (7 studies), the risk of bias related to the reference standard was rated as high (12 studies), 16 studies did not explicitly mention blind method
Results	n=29 studies, n= 8503 participants who underwent prostate pre-biopsy mpMRI (range 26-1448 participants), age range from 26 to 91 years (mean 65.8 years) publication time 2007-2017 8 studies with biopsy-naïve men and 8 studies with men with previous negative biopsy, within 9 studies the biopsy history was unclear, 4 studies with both reference standard: <ul style="list-style-type: none"> - based on radical prostatectomy, n=1 study - transrectal ultrasound (TRUS)-guided systematic biopsy, n=22 studies - MRI-TRUS fusion-guided targeted biopsy or MRI-guided biopsy, n=12 - transperineal template saturation biopsy, n=3 - some studies used the combination of these standards <ul style="list-style-type: none"> - sensitivity of mpMRI ranged from 42 to 100% - specificity ranged from 12 to 100 % - pooled sensitivity 0.87 (95% CI 0.81–0.91), I² = 95.48 P < 0.01 - pooled specificity 0.68 (95% CI 0.56–0.79), I² = 97.40, P < 0.01

Zhen L, Liu X, Yegang C. et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for diagnosing prostate Cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019 Dec 23;19(1):1244. doi: 10.1186/s12885-019-6434-2.

	<ul style="list-style-type: none"> - median biopsy positive rate 49% - area under the hierarchical summary receiver operating characteristic curve (HSROC) 0.87 (95% CI 0.84-0.90) - positive likelihood ratio 2.73 (95% CI 1.90-3.90) - negative likelihood ratio 0.20 (95% CI 0.14,-0.27) - diagnostic odds ratio (DOR) 14.00 (95% CI 7.88-24.84) - median mpMRI negative predictive value (NPV) 0.79 (IQR 0.70-0.92) <p>CI=confidence interval, MRI=magnetic resonance imaging</p>
Comments	<p>detailed results of the included studies were presented in Table 2 within the publication remarkable heterogeneity was described</p> <p>the likelihood of publication bias was low (funnel plot)</p> <p>Articles included in this study:</p> <p>3. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO, Thompson LC. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. <i>Eur Urol</i>. 2014;66(1):22-9.</p> <p>15. Pepe P, Garufi A, Priolo G, Pennisi M. Can 3-tesla pelvic phased-array multiparametric MRI avoid unnecessary repeat prostate biopsy in patients with PSA < 10 ng/mL? <i>Clin Genitourin Cancer</i>. 2015;13(1):e27-30.</p> <p>20. Jagannathan D, Indiran V. Accuracy of diffusion weighted images and mr spectroscopy in prostate lesions - our experience with endorectal coil on 1.5 T MRI. <i>J Clin Diagn Res: JCDR</i>. 2017;11(5):Tc10-tc14.</p> <p>21. Popita C, Popita AR, Sitar-Taut A, Petrut B, Fetica B, Coman I. 1.5-Tesla Multiparametric-Magnetic Resonance Imaging for the detection of clinically significant prostate cancer. <i>Clujul Med (1957)</i>. 2017;90(1):40-8.</p> <p>22. Gaunay G, Patel V, Shah P, Moreira D, Hall SJ, Vira MA, Schwartz M, Kreshover J, Ben-Levi E, Villani R, et al. Role of multi-parametric MRI of the prostate for screening and staging: experience with over 1500 cases. <i>Asian J Urol</i>. 2017;4(1):68-74.</p> <p>23. Wang X, Wang JY, Li CM, Zhang YQ, Wang JL, Wan B, Zhang W, Chen M, Li SY, Wan G, et al. Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for magnetic resonance imaging diagnosis of prostate Cancer in patients with prostate-specific antigen <20 ng/ml. <i>Chin Med J</i>. 2016;129(12):1432-8.</p> <p>24. Brock M, von Bodman C, Jüri P, Wolfgang B, Philipp MS, Joachim N. Detecting Prostate Cancer A Prospective Comparison of Systematic Prostate Biopsy With Targeted Biopsy Guided by Fused MRI and Transrectal Ultrasound. <i>Medicine</i>. 2015;112:605-610.</p> <p>25. Hauth E, Hohmuth H, Cozub-Poetica C, Bernand S, Beer M, Jaeger H. Multiparametric MRI of the prostate with three functional techniques in patients with PSA elevation before initial TRUS-guided biopsy. <i>Br J Radiol</i>. 2015;88(1054):20150422.</p> <p>26. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, Gallucci M, Tombolini V, Gentile V, Catalano C. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. <i>Urol Oncol</i>. 2015;33(1):17.e11-7.</p>

Zhen L, Liu X, Yegang C. et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for diagnosing prostate Cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019 Dec 23;19(1):1244. doi: 10.1186/s12885-019-6434-2.

27. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huettenbrink C, Klein T, Steinemann S, Bergstraesser C, Roethke M, et al. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guidance. *J Urol*. 2015;193(1):87-94.
28. Thompson JE, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Ponsky L, Pulbrook M, Bohm M, Haynes AM, Hayen A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol*. 2014;192(1):67-74.
29. Abd-Alazeez M, Kirkham A, Ahmed HU, Arya M, Anastasiadis E, Charman SC, Freeman A, Emberton M. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer before the first biopsy: a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as the reference standard. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(1):40-6.
30. Javali TD, Dwivedi DK, Kumar R, Jagannathan NR, Thulkar S, Dinda AK. Magnetic resonance spectroscopy imaging-directed transrectal ultrasound biopsy increases prostate cancer detection in men with prostate-specific antigen between 4-10 ng/mL and normal digital rectal examination. *Int J Urol*. 2014;21(3):257-62.
31. Matsuoka Y, Numao N, Saito K, Tanaka H, Kumagai J, Yoshida S, Koga F, Masuda H, Kawakami S, Fujii Y, et al. Combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and extended prostate biopsy predicts lobes without significant cancer: application in patient selection for hemiablativ focal therapy. *Eur Urol*. 2014;65(1):186-92.
32. Petrillo A, Fusco R, Setola SV, Ronza FM, Granata V, Petrillo M, Carone G, Sansone M, Franco R, Fulciniti F, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer detection: performance in patients with prostate-specific antigen values between 2.5 and 10 ng/mL. *J Magn Reson Imaging : JMRI*. 2014; 39(5):1206-12.
33. Porpiglia F, Russo F, Manfredi M, Mele F, Fiori C, Bollito E, Papotti M, Molineris I, Passera R, Regge D. The roles of multiparametric magnetic resonance imaging, PCA3 and prostate health index-which is the best predictor of prostate cancer after a negative biopsy? *J Urol*. 2014;192(1): 60-6.
34. Busetto GM, De Berardinis E, Sciarra A, Panebianco V, Giovannone R, Rosato S, D'Errigo P, Di Silverio F, Gentile V, Salciccia S. Prostate cancer gene 3 and multiparametric magnetic resonance can reduce unnecessary biopsies: decision curve analysis to evaluate predictive models. *Urology*. 2013;82(6): 1355-60.
35. Ferda J, Kastner J, Hora M, Hes O, Finek J, Topolcan O, Kreuzberg B. A role of multifactorial evaluation of prostatic 3T MRI in patients with elevated prostatic-specific antigen levels: prospective comparison with ultrasoundguided transrectal biopsy. *Anticancer Res*. 2013;33(6):2791-5.
36. Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, Simpfendorfer T, Boxler S, Alammari K, Rieker P, Popeneciu VI, Roth W, Pahernik S, et al. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol*. 2013; 190(4):1380-6.
37. Numao N, Yoshida S, Komai Y, Ishii C, Kagawa M, Kijima T, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, Koga F, et al. Usefulness of pre-biopsy multiparametric magnetic resonance imaging and clinical variables to reduce initial prostate biopsy in men with suspected clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2013;190(2):502-8.
38. Ibrahim EI, Mohsen T, Nabeeh AM, Osman Y, Hekal IA, Abou El-Ghar M. DWI-MRI: single, informative, and noninvasive technique for prostate cancer diagnosis. *Scientific-WorldJournal*. 2012;2012:973450.
39. Portalez D, Mozer P, Cornud F, Renard-Penna R, Misrai V, Thoulouzan M, Malavaud B. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol*. 2012; 62(6):986-96.

Zhen L, Liu X, Yegang C. et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for diagnosing prostate Cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019 Dec 23;19(1):1244. doi: 10.1186/s12885-019-6434-2.

40. Watanabe Y, Terai A, Araki T, Nagayama M, Okumura A, Amoh Y, Ishimori T, Ishibashi M, Nakashita S, Dodo Y. Detection and localization of prostate cancer with the targeted biopsy strategy based on ADC map: a prospective large-scale cohort study. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;35(6):1414-21.

41. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, Villers A. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int*. 2011;108(8 Pt 2):E171-8.

42. Rouse P, Shaw G, Ahmed HU, Freeman A, Allen C, Emberton M. Multiparametric magnetic resonance imaging to rule-in and rule-out clinically important prostate cancer in men at risk: a cohort study. *Urol Int*. 2011;87(1):49-53.

43. Kitajima K, Kaji Y, Fukabori Y, Yoshida K, Suganuma N, Sugimura K. Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging : JMRI*. 2010;31(3):625-31.

44. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nutzelt R, Kuhn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(1):65-70.

45. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, Gentilucci A, Alfarone A, Bernardo S, Passariello R, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res*. 2010;16(6):1875-83.

46. Kumar V, Jagannathan NR, Kumar R, Thulkar S, Gupta SD, Hemal AK, Gupta NP. Transrectal ultrasound-guided biopsy of prostate voxels identified as suspicious of malignancy on three-dimensional (1) H MR spectroscopic imaging in patients with abnormal digital rectal examination or raised prostate specific antigen level of 4-10 ng/ml. *NMR Biomed*. 2007;20(1):11-20.

1.9.2. Fokale Hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) Ablation Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Golan et al. J Urol 2017 HIFU in primary and salvage setting

Tabelle 1 Golan et al. J Urol 2017 HIFU in primary and salvage setting

Golan R, Bernstein AN, McClure TD et al. Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review. J Urol. 2017 Nov;198(5):1000-1009. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.137. Epub 2017 Apr 19.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433640/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	systematic review
Sources	MEDLINE, Embase, reference lists of included/identified studies (until Oct 10, 2016)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - published in English language (filter applied?) - human adults (filter applied?) - male participants (filter applied?) - randomized controlled trials (RCT), case series, prospective studies and retrospective series - partial gland ablation (primary or salvage) <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - single patient case - review article - conference abstract - poster presentation - editorials, commentaries - lacked follow-up information beyond 4 weeks - only whole gland ablation included - overlapping patient cohorts - feasibility studies
Outcome(s)	<p>oncological outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> - post-treatment PSA - indication for repeat biopsy - number of positive biopsy or clinically significant disease and repeat treatment - overall survival (OS) - disease specific survival - metastasis-free survival - biochemical failure rates and their associated definitions <p>functional outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> - patient-reported outcomes - complications
Quality of evidence	was not assessed
Results	<p>n=13 studies, n=543 patients (partial gland HIFU cases)</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=2 comparative studies, n=10 prospective studies, n=1 retrospective study - n=11 studies in primary setting, n=2 studies in salvage setting - n=8 study-interventions were classified as hemiablation, n=3 as index, n=1 as urethra sparing vs. whole gland, n=1 as partial vs. whole gland - median follow-up (range) 6 months to 10.6 years - number of patients varied between 4 and 111

Golan R, Bernstein AN, McClure TD et al. Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review. J Urol. 2017 Nov;198(5):1000-1009. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.137. Epub 2017 Apr 19.

	<ul style="list-style-type: none"> - median/mean age varied between 60.4 and 74 years <p>oncological outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> - post-treatment PSA: varied between median/mean 0.1 ng/mL and 4.09 ng/mL - rate of post-treatment (rate; definition varied between the studies) <ul style="list-style-type: none"> o erectile dysfunction: 0% to 48% o urinary incontinence: 0% to 50% - repeated biopsy: in 12 of 13 series (92%), n varied between 4 (100%) and 101 (91%) - after primary HIFU there were 103 positive biopsies from the treated and untreated sides of the prostate <ul style="list-style-type: none"> o n=30 (8%) of the patients had clinically significant disease - within the salvage population n=12 biopsies were positive (n=19 underwent post-ablation biopsies) <ul style="list-style-type: none"> o clinical significant disease was not reported - overall survival: reported within 10 of 13 studies, in one case with 87% at 5 years, in one case with 98%, in one case with 83% and in n=7 with 100% (included the two comparative studies) - disease specific survival: reported within 10 of 13 studies, in one case with 100% at 5 years and in n=9 with 100% (included the two comparative studies) - metastasis-free survival: reported within n=7 studies (n=4 100%, n=1 95%, n=1 93% at 5 years, n=1 88%) - biochemical failure rates and their associated definitions; reported as biochemical-free survival within n=9 studies <ul style="list-style-type: none"> o for the two comparative studies: o Shoji et al. (urethra sparing vs. whole gland) 87.7% o Muto et al. (partial vs. whole gland) disease-free at 2 years 83.3% in low risk patients, 53.6 in intermediate risk patients - n=9 series reported information of subsequent additional therapy (e.g. repeated HIFU, radical prostatectomy (RP), radiation therapy (RT), androgen deprivation therapy (ADT): n=44 patients in primary setting and n=32 in salvage setting <p>functional outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> - patient-reported outcomes - complications: n=254 (most common: Clavien-Dindo grade I or II) - incidence of urethral stricture disease range 0% to 8% (primary treatment), range 0% to 10 % in the salvage group - incidence of erectile dysfunction (with different definitions) after treatment range 0% to 48% (with prior classified as normal erectile function) - incidence of urinary incontinence (with different definitions) after treatment range 0% to 50% - assessment of quality of life varied (most common: International Prostate Symptom Score and International Index of Erectile Function)
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - authors argued that because of heterogeneity no meta-analysis was performed - authors documented that studies used heterogeneous definition of recurrence, biochemical failure and survival outcomes - authors documented a lack of standardization of patient selection, biopsy techniques for diagnosis, protocols and reporting of outcomes <p>Articles included in this publication: (References 17 to 29 within the publication)</p>

Golan R, Bernstein AN, McClure TD et al. Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review. J Urol. 2017 Nov;198(5):1000-1009. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.137. Epub 2017 Apr 19.

Van Velthoven et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2016
Rischmann et al. Eur Urol 2017
Feijoo et al. Eur Urol 2016
Ahmed et al. Eur Urol 2015
Shoji et al. Int J Urol 2015
Ghai et al. AJR 2015
Barret et al. Eur Urol 2013
Ahmed et al. Lancet Oncol 2012
Ahmed et al. J Urol 2011
El Fegoun et al. Int Braz J Urol 2011
Muto et al. Jpn J Clin Oncol 2008
Baco et al BJU Int 2014
Ahmed et al. Cancer 2012

1.9.3. Kryotherapie Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Jung et al. Cochrane Database Syst Rev 2018 primary cryotherapy localised/locally advanced PCa

Tabelle 21 Jung et al. Cochrane Database Syst Rev 2018 primary cryotherapy localised/locally advanced PCa

Jung JH, Risk MC, Goldfarb R et al. Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 30;5(5):CD005010. doi: 10.1002/14651858.CD005010.pub3.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29845595/
AMSTAR 2 rating	moderate
Design	systematic review (and planned meta-analysis)
Sources	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE), clinical trial registries (ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform) and a grey literature repository (Grey Literature Report); reference lists; conference abstracts (up to 6 March 2018) update of a previously published Cochrane Review
Selection criteria	inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> - randomised or quasi-randomised trials - comparing cryotherapy (whole gland or focal) to other interventions for the primary treatment (no intervention (watchful-waiting or sham cryotherapy), Active surveillance, Brachytherapy, External beam radiation (EBRT), Radical prostatectomy) - prostate cancer - men with clinical stage T1-T3, node-negative (N0), non-metastatic (M0) prostate cancer who have not received prior therapy
Outcome(s)	primary: <ul style="list-style-type: none"> - time to death from prostate cancer - QoL (mean change assessed with validated questionnaire such as UCLA-Prostate Cancer Index (UCLA-PCI; Litwin 1998), and European Organisation for Research and Treatment core QoL questionnaire (EORTC QLQ C-30; Aaronson 1993). - major adverse events (Grade 3-5) secondary <ul style="list-style-type: none"> - time to death from any cause - secondary interventions for treatment failure - time to biochemical failure - minor adverse events
Quality of evidence	Cochrane risk of bias tool quality of evidence (QoE) according to the GRADE approach authors rated the quality of evidence as very low (reasons e.g. study limitations, indirectness due to the use of lower doses of radiation in the comparison group than currently recommended, and serious or very serious imprecision)
Results	n=2 parallel randomised controlled trials (n=1 open-label) (11 publications) (whole gland cryotherapy (third-generation) vs. external beam radiotherapy (EBRT) (4-field box technique)); in both groups + androgen deprivation therapy (ADT) <ul style="list-style-type: none"> - performed between 1997 and 2003 in Canada - n=307 participants (n=154 cryotherapy, n=153 EBRT) - median age around 70 years - median PSA ranged from 8 to 10 ng/mL

Jung JH, Risk MC, Goldfarb R et al. Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 30;5(5):CD005010. doi: 10.1002/14651858.CD005010.pub3.

	<ul style="list-style-type: none"> - histologically proven localised or locally advanced prostate cancer, clinically staged as T2 or T3 - most common biopsy Gleason score was 7 <p>median follow-up ranged from 100 to 105 months</p> <p>primary outcomes: whole gland cryotherapy vs. radiation therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> - time to death from prostate cancer: <ul style="list-style-type: none"> o hazard ratio (HR) 1.00 (95% confidence interval (CI) 0.11 to 9.45); 2 trials, 293 participants; very low QoE o anticipated absolute risk: 97 per 1000 with EBRT vs. 0 fewer per 1000 (95% CI 85 fewer to 520 more) risk difference with cryotherapy - quality of life-related urinary function and bowel function (QoL) at 36 months <ul style="list-style-type: none"> o UCLA-Prostate Cancer Index score (higher values (range: 0 to 100) reflect better quality of life) o minimal clinically important differences (MCID): <ul style="list-style-type: none"> ▪ urinary function 8 points ▪ bowel function 7 points ▪ sexual function 8 points o mean quality of life <ul style="list-style-type: none"> ▪ urinary function 88.6 with EBRT ▪ bowel function 84.1 with EBRT ▪ sexual function 36.7 with EBRT o mean difference (MD) (1 trial, 195 participants; very low QoE) <ul style="list-style-type: none"> ▪ at 3 months follow-up: <ul style="list-style-type: none"> ▪ urinary function -21.30 (95% CI -37.35 to -5.25) ▪ bowel function 2.30 (95% CI -2.67 to 7.27) ▪ sexual function -25.70 (95% CI -45.06 to -6.34) ▪ at 36 months follow-up: <ul style="list-style-type: none"> ▪ urinary function 4.4 (95% CI -6.5 to 15.3) ▪ bowel function 4.0 (95% CI -73.96 to 81.96) ▪ sexual function -20.7 (95% CI -36.29 to -5.11) - major adverse events: <ul style="list-style-type: none"> o risk ratio (RR): 0.91 (95% CI 0.47-1.78); 2 trials, 293 participants; very low QoE o 166 per 1000 with EBRT; -2 per 1000 (95% CI -157 to 801) with cryotherapy <p>secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - time to death from any cause: <ul style="list-style-type: none"> o HR 0.99 (95% CI 0.05-18.79); 2 trials, 293 participants; very low QoE - secondary interventions for treatment failure: <ul style="list-style-type: none"> o not reported - time to biochemical failure: <ul style="list-style-type: none"> o HR 2.15 (95% CI 0.07-62.12); 2 trials, 293 participants; very low QoE - minor adverse events: <ul style="list-style-type: none"> o not reported
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - authors documented that they do not found a trials that compared whole gland cryotherapy or focal cryotherapy to other treatment forms such as radical surgery, active surveillance, watchful waiting or other forms of radiotherapy - comment: Chin 2008 and Donnelly 2010 were supported by research grants from Astra-Zeneca and the National Cancer Institute of Canada and the Alberta Cancer Board, respectively. The first author in Chin 2008 and one of the co-authors in Donnelly 2010 disclosed relevant conflicts of interest.

Jung JH, Risk MC, Goldfarb R et al. Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 30;5(5):CD005010. doi: 10.1002/14651858.CD005010.pub3.

References to studies included in this review:

Chin 2008 {published data only} Al-Zahrani A, Yutkin V, Autran A, Izawa J, Chin J. Long-term outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). *Urology* 2012;80(3):S271.

Al-Zahrani AA, Autran AM, Williams A, Bauman G, Chin JL. Longterm outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). *European Urology Supplements* 2011;10(2):52.

Al-zahrani A, Autran AM, Williams A, Bauman G, Izawa J, Chin J. Long-term outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). *Journal of Urology* 2011;185 (4 Suppl):e258.

Al-zahrani AA, Autran Gomez A, Williams A, Bauman G, Izawa J, Chin J. Long-term outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2C-T3B). *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(7 Suppl 1):78.

Chin JL, Al-Zahrani AA, Autran-Gomez AM, Williams AK, Bauman G. Extended follow up oncologic outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). *Journal of Urology* 2012;188(4):1170-5. [DOI: 10.1016/j.juro.2012.06.014]

Chin JL, Ng CK, Abdelhady M, Downey D, Baumna G, Pus N, et al. Results of a controlled randomised trial of primary cryoablation versus external beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *Journal of Urology* 2006;175(4):1130.

* Chin JL, Ng CK, Touma NJ, Pus NJ, Hardie R, Abdelhady M, et al. Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C-T3B prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2008;11(1):40-5. [DOI: 10.1038/sj.pcan.4500988]

Donnelly 2010 {published data only} Donnelly BJ, Saliken JC, Brasher P, Ernst S, Lau H, Trypkov K. A randomised controlled trial comparing external beam radiation and cryoablation in localised prostate cancer. *Journal of Urology* 2007;177(4):376-7.

* Donnelly BJ, Saliken JC, Brasher PM, Ernst SD, Rewcastle JC, Lau H, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. *Cancer* 2010;116(2):323-30. [DOI: 10.1002/cncr.24779]

Donnelly BJ, Saliken JC, Brasher PM, Ernst SD, Rewcastle JC, Lau H, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. *Journal of Endourology* 2010;24(8):1217-8.

Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, Saliken JC, Ernst SD, Rewcastle JC, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes. *Cancer* 2009;115(20):4695-704. [DOI: 10.1002/cncr.24523]

1.9.4. Fokale Photodynamische Therapie (PDT)

Tabellenverzeichnis

Systematische Übersichtsarbeit

Tabelle 1 Wang et al. Prostate Int 2019 Photodynamic therapy in PCa

Einzelstudien

Tabelle 2 Azzouzi et al. Lancet Oncol 2017 / Gill et al. J Urol 2018 Padeliporfin VTP vs. active surveillance (CLIN1001 PCM301 and PCM301 5FU)

Tabelle 1 Wang et al. Prostate Int 2019 Photodynamic therapy in PCa

Wang L, Yang H, Li B. Photodynamic therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Int. 2019 Sep;7(3):83-90. doi: 10.1016/j.prnil.2018.12.002. Epub 2018 Dec 27.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31485431/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review
Sources	PubMed, Embase, Cochrane library (until March, 2018)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - enrolled patients with PC who underwent PDT; - a diagnosis of PC was confirmed by biopsy; - the study design was a randomized controlled trial (RCT), case-control trial, or single-arm trial; - at least five patients were enrolled; - at least one follow-up outcome which included a biopsy after PDT, prostate-specific antigen (PSA) before and after PDT, functional outcomes [International Prostate Symptom Score (IPSS) or Five Question International Index of Erectile Function (IIEF-5)], or adverse events <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - case reports, reviews, or comments; - study had irrelevant or unclear data; - studies were duplicate reports
Outcome(s)	negative biopsy rate after PDT, PSA decreasing rate pooled rate of functional outcome and adverse events
Quality of evidence	Agency for Healthcare Research and Quality score (methodological quality)
Results	<p>n=14 studies (n=1 randomized controlled trial, n=1 case-control study, n=12 single-arm study)</p> <ul style="list-style-type: none"> - not extracted (results of the included RCT were reported under "1.2 Evidenztabellen, Einzelstudien")
Comments	<p>Included RCT within this publication:</p> <p>10. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an openlabel, phase 3, randomized controlled trial. Lancet Oncol 2017 Feb;18(2): 181e91. PMID: 28007457.</p>

Tabelle 22 Azzouzi et al. Lancet Oncol 2017 / Gill et al. J Urol 2018 Padeliporfin VTP vs. active surveillance (CLIN1001 PCM301 and PCM301 5FU)

<p>Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2017 Feb;18(2):181-191. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30661-1. Epub 2016 Dec 20.</p> <p>Gill IS, Azzouzi AR, Emberton M. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. J Urol. 2018 Oct;200(4):786-793. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.121. Epub 2018 Jun 2.</p>	
Link	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007457/</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864437/</p>
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: high</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: unclear</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: unclear* ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias** conflict of interest/ sponsoring: high</p> <p>comment: treatment was open-label (participants and investigational site staff were not masked to study treatment); investigators assessing primary efficacy outcomes were masked to treatment allocation;</p> <p>* n(I)=206 vs. n(C)=207 patients were randomized; n=18 patients within the control group and n=10 within the intervention group withdrew consent; n=185 vs. n=174 patients completed the study</p> <p>**comment: author argued that demographic and baseline characteristics were well balanced, but e.g. the age of patients varied between the two groups (mean age VTP 64.2 years (range 45-85) vs. 62.9 years (range 44-79)</p> <p>e.g. study sponsor and funder developed the protocol, investigators were payed from the sponsor/funder</p>
Design	<p>randomized, controlled, open-label, phase 3 trial (randomization between Mar 2011 and Apr 2013)</p> <p>47 European university centres and community hospitals (most of the patients were recruited from France (n=233, 56,4%) and Germany (n=77 (18.6%))</p> <p>(NCT01310894; CLIN1001 PCM301)</p> <p>extended follow-up up to 8 years (protocol addendum PCM301 5FU)</p> <ul style="list-style-type: none"> - dataset was frozen on August 30, 2017
Population	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients with low-risk, localised prostate cancer (Gleason pattern 3) - eligible if one core of cancer that was free of Gleason patterns 4 or 5 was present - clinical stage up to T2a - prostate-specific antigen (PSA) concentration less than or equal to 10 ng/mL - prostate volume greater than or equal to 25 cm³ and less than 70 cm³ - aged 18 years or older

<p>Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Feb;18(2):181-191. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30661-1. Epub 2016 Dec 20.</p> <p>Gill IS, Azzouzi AR, Emberton M. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. <i>J Urol.</i> 2018 Oct;200(4):786-793. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.121. Epub 2018 Jun 2.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> - diagnosed with transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy - no previous treatment - a predicted life expectancy of 10 years or more <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - contraindication to MRI (eg, cardiac pacemaker), - factors excluding accurate reading of pelvic MRI (eg, bilateral hip replacements), - any disorder or history of illness or surgery that might have posed an additional risk <p>Comment: a protocol amendment (Oct 23, 2012) excluded men with a history of surgery for benign prostatic hypertrophy (including transurethral prostatectomy)</p>
Intervention	<p>vascular-targeted photodynamic therapy (VTP) with padeliporfin</p> <p>(4 mg/kg padeliporfin intravenously over 10 min and optical fibres inserted into the prostate to cover the desired treatment zone and subsequent activation by laser light 753 nm with a fixed power of 150 mW/cm for 22 min 15 s)</p>
Control	standard of care: active surveillance
Outcome(s)	<p>co-primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - treatment failure (histological progression of cancer from low to moderate or high risk or death during 24 months' follow-up) - absence of definite cancer (absence of any histology result definitely positive for cancer at month 24) <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - total number of positive prostate core samples - proportion of patients who underwent radical therapy - frequency of severe prostate cancer-related events - frequency of adverse events - proportion of patients with significant changes in scores of the IPSS questionnaire or the IIEF questionnaire and EQ-5D
Results	<p>n=413 (n(I)=206 vs. n(C)=207)</p> <ul style="list-style-type: none"> - mean age: 64.2 (SD 6.7, range 45-85) vs. 62.9 (SD 6.7, range 44-79) - tumour, nodes, metastasis staging T1c: n=177 (86%) vs. n=180 (87%) - PSA (ng/mL): 6.2 (SD 2.1, range 0.1-10.0) vs. 5.9 (SD 2.0, range 0.5-10.0) - n(I)=10 vs. n(C)=18 withdrew consent before study completion (comment: unwillingness to accept randomization was an exclusion criterion; sponsor anticipated that men might withdraw) - n(I)=9 did not receive study treatment - after 24 months, study participants were managed by their physician following a 'local standard-of-care' principle, with management decisions, including the need for biopsy, at the discretion of individual physicians and patients in each center - n=266 (64%) were followed for 4 or more years (n(I)=147 (71%) vs. n(C)=119 (58%)) <p>median follow up 24 months (interquartile range (IQR) 24-25)</p> <ul style="list-style-type: none"> o (I) 24 months (24-25) vs. (C) 25 months (24-25) <ul style="list-style-type: none"> - proportion of participants with disease progression at month 24 (I vs. C):

Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2017 Feb;18(2):181-191. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30661-1. Epub 2016 Dec 20.

Gill IS, Azzouzi AR, Emberton M. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. *J Urol.* 2018 Oct;200(4):786-793. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.121. Epub 2018 Jun 2.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 58 (28%) of 206 patients vs. 120 (58%) of 207 patients ○ adjusted hazard ratio (HR) 0.34 (95% confidence interval (CI) 0.24-0.46) P<0.0001 - median time to progression (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ○ 28.3 months (95% CI 26.0-30.6) vs. 14.1 months (95% CI 12.9-23.8) P<0.0001 - negative prostate biopsy result at 24 months (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ○ 101 (49%) men vs. 28 (14%) men ○ adjusted risk ratio (RR) 3.67 (95% CI 2.53-5.33) P<0.0001 - adverse events (AE) (I vs. C): - most common (I vs. C): erectile dysfunction (grade 1-2) 72 (37%) vs. 21 (10%), haematuria (grade 1-2) 55 (28%) vs. 6 (3%), dysuria (grade 1-2) 51 (26%) vs. 5 (2%), urinary retention (grade 1-2) 29 (15%) vs. 1 (<1%), perineal pain (grade 1-2) 29 (15%) vs. 1 (<1%) - most common serious AE: (I) retention of urine (15 patients) and (C) myocardial infarction (3 patients)
	<ul style="list-style-type: none"> - total number of positive prostate core samples (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ○ n=0.9 (SD 1.32) vs. 2.3 (1.98) P<0.0001 - proportion of patients who underwent radical therapy (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ○ n=12 (6%) vs. n=60 (29%) P<0.0001 - mean EQ-5D questionnaire score at months 24 (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ○ adjusted change from baseline: mean -2.3 (SE 0.96, 95% CI -4.2 to -0.4) vs. -3.0 (SE 1.02, 95% CI -5.0 to -1.0) P=0.64 ○ baseline n=179 (mean 82.5 SD 12.31) vs. n=184 (mean 81.8 SD 12.09) ○ at 24 months n=166 (mean 80.9 SD 14.28) vs. n=150 (mean 79.2 SD 13.25) - rate to radiation therapy (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ○ at 2 years 7% vs. 32% ○ at 3 years 15% vs. 44% ○ at 4 years 24% vs. 53% (HR 0.31 (95% CI 0.21-0.46) P<0.001) - metastasis-free survival (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ○ at 4 years 99% vs. 99% - cancer specific survival (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ○ at 4 years 100% vs. 100% - overall survival (I vs. C) <ul style="list-style-type: none"> ○ at 4 years 98% vs. 99%
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - treatment was open-label - men assigned to VTP underwent pretreatment multiparametric MRI to make detailed recommendations on the number, length, and position of interstitial optical fibres using treatment guidance software - participant who underwent radical prostate cancer treatment without progression continued in the study until the end (month 24) and subsequently returned to standard care

1.9.5. Brachytherapie

Tabellenverzeichnis

Systematische Übersichtsarbeiten

Tabelle 1 Zhang et al. Transl Androl Urol. 2020 radical prostatectomy vs. brachytherapy localized PCa

Tabelle 2 Raabe et al. Tidsskr Nor Laegeforen. 2015 LDR-brachytherapy low-grade PCa

Tabelle 3 Rodriguez et al. Can Urol Assoc J. 2013 LDR- brachytherapy low- or intermediate-risk PCa

Tabelle 4 Peinemann et al. Cochrane Database Syst Rev 2011 LDR-brachytherapy localized PCa

Tabelle 23 Zhang et al. Transl Androl Urol. 2020 radical prostatectomy vs. brachytherapy localized PCa

Zhang P, Qian B, Shi J et al. Radical prostatectomy versus brachytherapy for clinically localized prostate cancer on oncological and functional outcomes: a meta-analysis. Transl Androl Urol. 2020 Apr;9(2):332-343. doi: 10.21037/tau.2020.02.15.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420139/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review and meta-analysis
Sources	PubMed, EMBASE, and Cochrane Library
Selection criteria	<p>inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prospective or retrospective studies - full text or meeting abstract - patients with localized PCa - initially treated with radical prostatectomy (RP) or brachytherapy (BT) - providing data about the patient-reported outcomes (PRO) and oncological outcomes - articles published in English - involving human participants <p>exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reviews, abstracts, or letters - studies with ambiguous results - articles that could not be accessed <p>comment: if either the timing or sources of the study population overlapped in 2 or more publications by the same authors, the most recent study or the study with the highest number of participants was included</p>
Outcome(s)	<ul style="list-style-type: none"> - number of PCa-specific mortalities (PCSMs) - biochemical recurrence (primary outcome; PSA >0.2 ng/mL for RP or PSA > nadir +2 ng/mL for BT) - urinary incontinence (secondary outcome; the need for one or more pads a day) - sexual dysfunction (secondary outcome; postoperative International Index of Erectile Function (IIEF)-5 <17) - PRO of urinary incontinence posttreatment
Quality of evidence	<p>Newcastle-Ottawa scale (NOS) and Cochrane risk of bias tool for RCTs</p> <p>authors documented that most of the included studies were retrospective with a low level of evidence (the NOS score ranged from 5 to 7)</p> <p>the overall quality of all the studies was rated as medium, the highest score was 9</p>
Results	<p>n=25 studies (n=2 RCT, n=22 comparative observational studies were included in the meta-analysis)</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=61,752 patients underwent radical treatment with n=45,001 treated by RP - n=16,750 were treated by BT - 12 studies came from USA, 13 studies from China, Spain, Italy, Canada, France, Germany and the Netherland - patients ranged per cohort from n=93 to n=41,395 <ul style="list-style-type: none"> - number of PCa-specific mortalities (PCSMs) <ul style="list-style-type: none"> o authors documented that three of the included 25 studies reported PCSM o two of these studies were reported within the Table 1 but not within the references (Arvold et al. 2011 and Tward et al. 2006) o n=51,713 patients PCSM rates: 1.1% for RP and 0.5% for BT; OR =1.62; 95% CI: 0.86-3.04), P=0.13, I2=59%

Zhang P, Qian B, Shi J et al. Radical prostatectomy versus brachytherapy for clinically localized prostate cancer on oncological and functional outcomes: a meta-analysis. *Transl Androl Urol.* 2020 Apr;9(2):332-343. doi: 10.21037/tau.2020.02.15.

	<ul style="list-style-type: none"> - biochemical recurrence (primary outcome; PSA >0.2 ng/mL for RP or PSA > nadir +2 ng/mL for BT) (data from RCT were also analysed) <ul style="list-style-type: none"> o authors documented that 22 studies reported BCR, n=8,385 patients, BCR RP 16.8% vs. BT 15.9%; OR =1.24, 95% CI: 0.91-1.68, P=0.17, I2=77% - urinary incontinence (secondary outcome; the need for one or more pads a day) (also data from RCT were analysed) <ul style="list-style-type: none"> o authors documented that six studies reported urinary incontinence rate (n=1,468 patients): RP 21.8% vs. BT 9.7%; OR 4.62; 95% CI: 2.33-9.16, P<0.0001, I2=48% - sexual dysfunction (secondary outcome; postoperative International Index of Erectile Function (IIEF)-5 <17) (also data from RCT were analysed) <ul style="list-style-type: none"> o authors documented that six studies reported erectile dysfunction rate (n=1,001 patients): RP 54.5% vs. BT 31.5%; OR =2.06; 95% CI: 1.15-3.70; P=0.002, I2=74% - PRO of urinary incontinence posttreatment (no data from RCT) <ul style="list-style-type: none"> o Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) score: RP vs. BT standard mean difference (SMD): RP -11.52 (95% CI: -18.32-4.72), P=0.0009, I2=87% o sexual function score: RP vs. BT SMD: -5.62 (95% CI: -13.82-2.57), P=0.18, I2=89%
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - only two studies were randomized controlled trials (marked with *); authors documented the limitation that most of the studies were either case series or prospective cohort studies, and both case-control and randomization were absent - authors requested for randomized controlled trials <p>Article included in this publication:</p> <p>15. Zhou Z, Yan W, Zhou Y, et al. (125)I low-dose-rate prostate brachytherapy and radical prostatectomy in patients with prostate cancer. <i>Oncol Lett</i> 2019;18:72-80.</p> <p>16. van Stam MA, Aaronson NK, Bosch J, et al. Patientreported Outcomes Following Treatment of Localised Prostate Cancer and Their Association with Regret About Treatment Choices. <i>Eur Urol Oncol</i> 2020;3:21-31.</p> <p>*17. Giberti C, Gallo F, Schenone M, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. <i>Can J Urol</i> 2017;24:8728-33.</p> <p>18. García-Sánchez C, Martín AA, Conde-Sánchez JM, et al. Comparative analysis of short-term functional outcomes and quality of life in a prospective series of brachytherapy and Da Vinci robotic prostatectomy. <i>Int Braz J Urol</i> 2017;43:216-23.</p> <p>19. Chiang PH, Liu YY. Comparisons of oncological and functional outcomes among radical retropubic prostatectomy, high dose rate brachytherapy, cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. <i>Springerplus</i> 2016;5:1905.</p> <p>20. Taussky D, Ouellet V, Delouya G, et al. A comparative study of radical prostatectomy and permanent seed brachytherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. <i>Can Urol Assoc J</i> 2016;10:246-50.</p> <p>21. Vassil AD, Murphy ES, Reddy CA, et al. Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. <i>Urology</i> 2010;76:1251-7.</p> <p>*22. Giberti C, Chiono L, Gallo F, et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. <i>World J Urol</i> 2009;27:607-12.</p>

Zhang P, Qian B, Shi J et al. Radical prostatectomy versus brachytherapy for clinically localized prostate cancer on oncological and functional outcomes: a meta-analysis. *Transl Androl Urol.* 2020 Apr;9(2):332-343. doi: 10.21037/tau.2020.02.15.

23. Buron C, Le Vu B, Cosset JM, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:812-22.

24. Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D. Determinants of long-term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2004;94:1003-9.

25. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005;4:34-44.

26. D'amico AV, Tempany CM, Schultz D, et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003;62:1063-7.

27. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, et al. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol* 1999;161:1212-5.

28. Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004;71:29-33.

29. Walz C, Joniau S, Salem N, et al. A matched-pair analysis between radical prostatectomy and low dose rate brachytherapy in low risk prostate cancer patients. *Eur Urol* 2008;7:167.

Tabelle 24 Raabe et al. Tidsskr Nor Laegeforen. 2015 LDR-brachytherapy low-grade PCa

Raabe NK, Normann M, Lilleby W. Low-dose-rate brachytherapy for low-grade prostate cancer. Tidsskr Nor Laegeforen. 2015 Mar 24;135(6):548-52. doi: 10.4045/tidsskr.13.1404.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806763/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	systematic review
Sources	Cochrane Library, Current Controlled Trials, Medline, Embase and NICE (published between Jan 2000 and Dec 2013)
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> - articles in English, German or Scandinavian languages - review articles and ongoing trials - prostate cancer - low-dose-rate brachytherapy
Outcome(s)	<ul style="list-style-type: none"> - efficacy, adverse effects and costeffectiveness <ul style="list-style-type: none"> o biochemical disease-free interval (interval of time between therapy and evaluation time without a rise in PSA - BDFI), o biochemical progression-free survival (percentage of patients alive without a rise in PSA at a given evaluation time - BPFS) o cause-specific survival (survival of prostate cancer patients as a percentage - CSS), o overall survival (OS)
Quality of evidence	validation system recommended by the Norwegian Directorate of Public Health's Knowledge Centre
Results	<p>n=43 (n=1 RCT, n=30 non-randomized observational studies, n=7 review articles, n=7 economic articles, various single studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT: n=200 (LDR-brachytherapy vs. radical surgery), median follow-up 60 months <ul style="list-style-type: none"> o primary endpoint: five years of BPFS survival (91% for surgery vs. 91.7% for low-dose-rate brachytherapy) - other studies were described narrative
Comments	<p>RCT included in this publication:</p> <p>Giberti C, Chiono L, Gallo F, et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. World J Urol 2009;27:607-12.</p>

Tabelle 25 Rodriguez et al. Can Urol Assoc J. 2013 LDR- brachytherapy low- or intermediate-risk PCa

<p>Rodrigues G, Yao X, Loblaw DA et al. Low-dose rate brachytherapy for patients with low- or intermediate-risk prostate cancer: A systematic review. Can Urol Assoc J. 2013 Nov;7(11-12):463-70. doi: 10.5489/cuaj.1482.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24381672/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review (planned meta-analysis)
Sources	MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library (Jan 1, 1996 to Oct 27, 2011)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Systematic reviews, RCTs, and prospective comparative studies - analysed sample size ≥ 30 for each comparative subgroup - or retrospective comparative studies with total sample size ≥ 500 - comparing brachytherapy (PB) with external beam radiation therapy (EBRT) or radical prostatectomy (RP) alone; PB plus EBRT with PB, EBRT, or RP alone; different doses of PB alone or PB plus EBRT; or any 2 of the 3 isotopes - reporting on at least one of the target clinical outcomes - published in English <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - studies reporting outcomes on mixed risk group populations where $>20\%$ of the patients were from the highrisk category - studies in which outcomes were not stratified by risk group - studies in which treatments were selected according to known risk factors (e.g., patients with PSA <10 ng/mL received PB and patients with PSA ≥ 10 ng/mL received EBRT)
Outcome(s)	<p>research questions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. What is the efficacy of PB alone for clinical outcomes (specifically: prostate cancer specific mortality [PCSM], overall survival [OS], biochemical relapse-free survival [bRFS], negative biopsy rate, salvage treatment rate, toxicity, and patient-reported outcomes, including quality of life [QOL]), when compared with EBRT alone, or RP alone? 2. What is the efficacy of PB and EBRT in combination, for the above clinical outcomes, when compared with PB alone, EBRT alone, or RP alone? 3. Among the 3 isotopes used for PB, which one maximizes clinical outcomes?
Quality of evidence	<p>modified Cochrane Collaboration's tool and modified Newcastle-Ottawa Scale</p> <p>quality of evidence from RCTs was considered to be poor to moderate (see below)</p> <p>the study quality from the non-RCTs was rated as poor to moderate</p>
Results	<p>n=36, (n=6 RCT, n=14 prospective, n=16 retrospective)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 reported targeted outcomes from 3 RCT [36,37,39,47,58,69] - 1 of the 5 papers from the RCTs by Merrick and colleagues and Wallner and colleagues reached the minimal patient requirement to achieve a study power of 80% at an alpha of 0.05 for survival outcomes - the 2009 Giberti and colleagues' trial was the sixth RCT [37] and demonstrated good quality on the randomization method and allocation concealment; outcome assessors were blinded to patient treatment; the follow-up rate was 87% over 5 years - there was no expected effect size or sample size calculation, no intention-to-treat analysis, and no information about funding resources

Rodrigues G, Yao X, Loblaw DA et al. Low-dose rate brachytherapy for patients with low- or intermediate-risk prostate cancer: A systematic review. *Can Urol Assoc J*. 2013 Nov;7(11-12):463-70. doi: 10.5489/cuaj.1482.

	- results were described narrative
Comments	<p>- studies were rated as to heterogeneous to compare the results within a meta-analysis</p> <p>Article included in this publication:</p> <p>36. Ghaly M, Wallner K, Merrick G, et al. The effect of supplemental beam radiation on prostate brachytherapyrelated morbidity: morbidity outcomes from two prospective randomized multicenter trials. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2003;55:1288-93. http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(02)04527-3</p> <p>37. Giberti C, Chiono L, Gallo F, et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. <i>World J Urol</i> 2009;27:607-12. http://dx.doi.org/10.1007/s00345-009-0418-9</p> <p>39. Herstein A, Wallner K, Merrick G, et al. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: long-term morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter controlled trial. <i>Cancer J</i> 2005;11:385-9. http://dx.doi.org/10.1097/00130404-200509000-00005</p> <p>47. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Dosimetry of an extracapsular anulus following permanent prostate brachytherapy. <i>Am J Clin Oncol</i> 2007;30:228-33. http://dx.doi.org/10.1097/01.coc.0000258110.11024.c4</p> <p>58. Sherertz T, Wallner K, Merrick G, et al. Factors predictive of rectal bleeding after 103Pd and supplemental beam radiation for prostate cancer. <i>Brachytherapy</i> 2004;3:130-5. http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2004.05.005</p> <p>69. Wallner K, Merrick G, True L, et al. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multi-center trial. <i>Radiother Oncol</i> 2005;75:307-10. http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2005.03.019</p>

Tabelle 26 Peinemann et al. Cochrane Database Syst Rev 2011 LDR-brachytherapy localized PCa

Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG et al. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD008871. doi: 10.1002/14651858.CD008871.pub2.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21735436/
AMSTAR 2 rating	moderate
Design	systematic review (and planned meta-analysis)
Sources	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Ovid MEDLINE (from 1950), Ovid EMBASE (from 1980); reference lists of relevant articles and review articles, also scanned electronically the conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting abstracts from 2006 to 2010, clinical trial registers (14 June 2010)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomized, controlled trials (RCT) - patients with localized prostatic cancer according to the TNM staging system - studies were included as long as at least 80% of patients have localized prostate cancer and the response rate of questionnaires was at least 70%. - intervention: permanent interstitial low-dose rate brachytherapy (LDR-BT) vs. open radical retropubic or perineal prostatectomy (RP) or external beam radiotherapy (EBRT) or no primary therapy (NPT) including active surveillance (AS), watchful waiting (WW), or other types of observation <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDR-BT versus androgen deprivation therapy
Outcome(s)	<p>primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - overall survival (OS): chance of staying alive; the event is death by all causes - cause-specific mortality: chance of staying alive; the event is death by prostate cancer - metastatic-free survival: chance of staying alive and free of metastatic disease; the event is death or metastatic disease by prostate cancer <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - biochemical recurrence-free survival (bRFS): probability of staying free of recurrence of disease defined by PSA level within a certain range - physician-reported severe adverse events (SAE): <ul style="list-style-type: none"> o Sexual problems o Urinary problems such as lower urinary tract symptoms (LUTS), urinary incontinence o Bowel problems such as rectal incontinence o Toxicity, for example, urogenital or gastrointestinal acute o or late toxicity according to modified Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) radiation scale (Eade 2008) o Other severe adverse events such as secondary neoplasia - Patient-reported outcomes (PRO): function or bother measured by validated questionnaires: <ul style="list-style-type: none"> o BSFI: brief sexual function inventory o EPIC: expanded prostate cancer index composite o FACT-P: functional assessment of cancer therapy - prostate o ICS-male: International Continence Society questionnaire o IIEF: international index of erectile function 5-item form o IPSS: international prostate symptom score o PCSI: prostate cancer symptom indices o QLQ-PR25: (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) quality of life questionnaire prostate cancer disease specific module 25-item form

Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG et al. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD008871. doi: 10.1002/14651858.CD008871.pub2.	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ UCLA-PCI: University of California Los Angeles prostate cancer index - Patient-reported outcomes (PRO): Generic health-related quality of life (HRQL) measured by validated questionnaires: <ul style="list-style-type: none"> ○ QLQ-C30: (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) quality of life questionnaire cancer 30-item form ○ SCA: service satisfaction scale for cancer care ○ SF-12: medical outcomes study 12-item-short-form health survey ○ SF-36: medical outcomes study 36-item-short-form health survey
Quality of evidence	<p>Cochrane risk of bias tool</p> <p>authors rated the risk of bias as high (reasons blinding was not reported, n(I)=11/ n(C)=15 patients were lost to follow up, management of missing data was not addressed, no intention-to-treat analysis was performed, no information on prior sample size calculation was available, no statement about funding and competing interests was documented)</p>
Results	<p>n=1 RCT was included, n=200 participants (n=100 received LDR-brachytherapy, n= 100 radical prostatectomy (RP))</p> <p>Italy (inclusion between 1999 and 2002)</p> <p>mean age 65 years (range 51/56 – 74 years) (comment: authors noted that text and table differed from each other), PCa T1c to T2a</p> <p>PSA values below 10 ng/mL and with Gleason sum below 7</p> <p>primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - overall survival (OS): not reported - (5-year survival: 78/85 (91.8%) vs. 81/89 (91.0%)) - cause-specific mortality: not reported - metastatic-free survival: not reported <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - biochemical recurrence-free survival (bRFS): LDR-brachytherapy vs. RP (median follow-up 5.7 years) <ul style="list-style-type: none"> ○ n=85 vs. n=89 patients; events: n=7/85 (8.2%) vs. n=8/89 (9.0%); relative risk (RR) 0.92 (95% confidence interval (CI) 0.35-2.42); P=0.875 - severe adverse events: at 6 months; LDR-brachytherapy vs. RP; n=85 vs. n=89 <ul style="list-style-type: none"> ○ urinary incontinence: n=0/85 (0%) vs. n=16/89 (18.4%); P<0.001; RR 0 ○ urinary irritation: n=68/85 (80.0%) vs. n= 4/89 (5%); P<0.001; RR 17.80 (95% CI 6.79 to 46.66) ○ urethral stricture: n=2/85 (2%) vs. n=6/89 (6.5%); P=0.221; RR 0.35 (95% CI 0.07 to 1.68) - BSFI: not reported - EPIC: not reported - FACT-P: not reported - ICS-male: not reported - IIEF: LDR-brachytherapy vs. RP <ul style="list-style-type: none"> ○ baseline n=100 vs. n=100; mean IIEF score 22.9 vs. 23.2; proportion IIEF score>22: n=51 vs. n=55 ○ at 6 months n was not reported (85 vs. 89 assumed) mean IIEF score 18.5 vs. 16.3; proportion IIEF>22: n=49 (58%) vs. n=36 (40%); P=0.024 ○ at 12 months n was not reported (85 vs. 89 assumed) mean IIEF score 21.9 vs. 22.2; proportion IIEF>22: n=66 (78%) vs. n=61 (68%); P=0.223 ○ at 60 months n=85 vs. n=89; mean IIEF score 21.2 vs. 22.0; proportion IIEF>22: n=58 (68%) vs. n=58 (65%); P=0.719 - IPSS: LDR-brachytherapy vs. RP <ul style="list-style-type: none"> ○ baseline n=100 vs. n=100; mean IPSS score 4.9 vs. 4.6

Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG et al. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD008871. doi: 10.1002/14651858.CD008871.pub2.

- at 6 months n was not reported (85 vs. 89 assumed); mean IPSS score 15.2 vs. 4.9
- at 12 months n was not reported (85 vs. 89 assumed); mean IPSS score 10.1 vs. 4.7
- at 60 months n=85 vs. n=89; mean IPSS score 5.1 vs. 4.7

- PCSI: not reported

- QLQ-PR25: LDR-brachytherapy vs. RP

(mean scores)	baseline	at 6 months	at 12 months	at 60 months
n patients	100 vs. 100	not reported (n=85 vs. n=89 assumed)	not reported (n=85 vs. n=89 assumed)	85 vs. 89
Urinary symptoms	8 vs. 9	36 vs. 17	15 vs. 10	17 vs. 10
Bowel symptoms	2 vs. 2	6 vs. 3	4 vs. 2	5 vs. 2
Treatment-related symptoms	6 vs. 5	10 vs. 11	9 vs. 9	8 vs. 8
Sexual function	6 vs. 5	10 vs. 9	7 vs. 7	8 vs. 7
Sexual activity	6 vs. 6	11 vs. 10	8 vs. 8	8 vs. 8

- UCLA-PCI: not reported

- QLQ-C30: LDR-brachytherapy vs. RP

(mean scores)	baseline	at 6 months	at 12 months	at 60 months
n patients	100 vs. 100	not reported (n=85 vs. n=89 assumed)	not reported (n=85 vs. n=89 assumed)	85 vs. 89
Global health status	83 vs. 79	79 vs. 74	81 vs. 78	82 vs. 78
Physical functioning	94 vs. 91	90 vs. 86	90 vs. 86	94 vs. 90
Role functioning	95 vs. 93	90 vs. 87	93 vs. 90	94 vs. 90
Emotional functioning	80 vs. 82	86 vs. 87	84 vs. 86	82 vs. 84
Cognitive functioning	87 vs. 91	88 vs. 88	88 vs. 90	88 vs. 90
Social functioning	92 vs. 89	87 vs. 84	93 vs. 89	94 vs. 89
Fatigue	17 vs. 16	22 vs. 20	19 vs. 18	18 vs. 18

nausea/vomiting, pain, dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation and diarrhea were also reported

- SCA: not reported
- SF-12: not reported

Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG et al. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD008871. doi: 10.1002/14651858.CD008871.pub2.	
	- SF-36: not reported
Comments	<p>Article included in this study:</p> <p>Giberti C, Chiono L, Gallo F, et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. World J Urol 2009;27:607-12</p> <p>Comment: authors also presented results within a second publication: Peinemann et al. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials Eur Urol. 2011 Nov;60(5):881-93. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.044. Epub 2011 Jun 29. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21763066/</p>

1.9.6. Irreversible Elektroporation (IRE)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Morozov et al. Andrologia 2020 IRE in localized PCa

Tabelle 27 Morozov et al. Andrologia 2020 IRE in localized PCa

Morozov A, Taratkin M, Barret E et al. A systematic review of irreversible electroporation in localised prostate cancer treatment. <i>Andrologia</i> . 2020 Aug 12;e13789. doi: 10.1111/and.13789.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995089/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	systematic review
Sources	MEDLINE, Web of Science, Scopus + ClinicalTrials.gov for ongoing trials
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - articles containing data on the results of IRE (irreversible electroporation) - patients with localised PCa <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reviews - articles which focused on technique and did not reported results
Outcome(s)	<p>primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - efficacy of the procedure (absence of cancer in the treated area, biopsy) <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - absence of PCa recurrence in the treatment area on MRI - out-of-field recurrence - complications - functional outcomes
Quality of evidence	the quality of included studies was not assessed and the quality of evidence was not rated
Results	<p>n=10 studies and n=7 clinical trials (protocols) were included</p> <p>none of the included studies was comparative</p> <p>study design of ongoing trials:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomized trial n=3 (focal IRE vs. extended IRE; experimental IRE vs. no treatment; focal IRE vs. radical prostatectomy) – phase 1/2 - prospective registry n=1 - prospective, interventional n=2 <ul style="list-style-type: none"> - population of the included studies: <ul style="list-style-type: none"> o n=433 patients with localised PCa (Range 19-123) o patients with lesions visible on MRI and proved by biopsy o age varied between 44 and 75 years o ISUP grade 1 (n=86) or grade 2 (n=261) o n=265 with intermediate risk o one study included IRE as a secondary salvage treatment after radiotherapy - mean follow-up varied from 6 to 36 months, minimal duration of 1 months and maximal of 52 months
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - the review protocol was registered (PROSPERO ID 175,450) <p>Articles included in this study:</p> <p>Blazevski et al. 2019</p>

Morozov A, Taratkin M, Barret E et al. A systematic review of irreversible electroporation in localised prostate cancer treatment. *Andrologia*. 2020 Aug 12;e13789. doi: 10.1111/and.13789.

Bos et al. 2018
Colletini et al. 2019
Giganti et al. 2019
Murray et al. 2016
Scheltema et al. 2017
Scheltema et al. 2019
Ting et al. 2016
Valerio et al. 2017
Valerio et al. 2014
+ 7 clinical trial protocols

1.9.7. Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid sowie Abirateron Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Bewertung der Cochrane Risk of Bias Domänen

Tabelle 2 Fizazi et al. N Engl J Med 2017/ Lancet Oncol. 2019 Abiraterone, mHSPC (LATITUDE)

Tabelle 3 Parker et al. Lancet. 2018 radiotherapy to the primary tumour in mPCa (STAMPEDE)

Tabelle 4 Smith et al. N Engl J Med 2018 / Saad et al. Lancet Oncol. 2018 / Small et al. Ann Oncol. 2019 / Smith et al. 2020 Eur Urol Apalutamide, nmCRPC (SPARTAN)

Tabelle 5 Chi et al. N Engl J Med 2019 / Agarwal et al. Lancet Oncol 2019 Apalutamide, mHSPC (TITAN)

Tabelle 6 Fizazi et al. N Engl J Med 2019 / 2020 Darolutamide, nmCRPC (ARAMIS)

Tabelle 7 Scher et al. N Engl J Med 2012 Enzalutamid, mCRPC (after chemotherapy) (AFFIRM)

Tabelle 8 Armstrong et al. J Clin Oncol. 2019 Enzalutamide, mHSPC (ARCHES)

Tabelle 9 Hussain et al. N Engl J Med 2018 / Tombal et al. Lancet Oncol 2019 / Sternberg et al. N Engl J Med 2020 Enzalutamide, nmCRPC (PROSPER)

Tabelle 10 Beer et al N Engl J Med 2014 / Eur Urol 2017 Enzalutamide, mCRPC (chemotherapy-naïve) (PREVAIL)

Tabelle 11 Davis et al. N Engl J Med 2019 Enzalutamide vs. standard of care in mPCa (ENZAMET)

Tabelle 12 de Wit et al. N Engl J Med 2019 Cabazitaxel vs. Abiraterone or Enzalutamide in mPCa (CARD)

Tabelle 28 Bewertung der Cochrane Risk of Bias Domänen

Domänen	Selection bias		Perfor- mance bias	Detection bias	Attrition bias		Reporting bias	Andere	Kommentar
	Randomisierung	Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit	Verblindung von Teilnehmern und Personal	Verblindung der Er- gebnisevaluation	Verlust von Stu- dienteilnehmern/ fehlende Daten	ITT-Analyse	selektive Ergebnis- darstellung	Interessenkonflikte/ Sponsoring	
Fizazi 2017 N Engl J Med	low	low	low	low	low	low	low	high	LATITUDE
Fizazi 2019 Lancet Oncol	low	low	low	low	low	low	low	high	LATITUDE
Parker 2018 Lancet	low	low	high	unclear	low	low	low	unclear	STAMPEDE
Hoyle 2019 Eur Urol									STAMPEDE
Smith 2018 N Engl J Med	low	low	low	low	low	low	low	high	SPARTAN
Saad 2018 Lancet Oncol.	low	low	low	low	low	low	low	high	SPARTAN
Small 2019 Ann Oncol	low	low	low	low	low	low	low	high	SPARTAN
*Smith 2020 Eur Urol	low	low	low	low	low	low	low	high	SPARTAN
Chi 2019 N Engl J Med	low	low	low	low	low	unclear	low	high	TITAN
Agarwal 2019 Lancet Oncol	low	low	low	low	low	unclear	low	high	TITAN
Fizazi 2019 N Engl J Med	low	low	low	low	low	unclear	low	high	ARAMIS
*Fizazi 2020 N Engl J Med	low	low	low	low	low	unclear	low	high	ARAMIS
Scher 2012 N Engl J Med	low	low	low	low	low	low	low	high	AFFIRM
Armstrong 2019 J Clin On- col	low	low	low	low	low	low	low	high	ARCHES
Hussain 2018 N Engl J Med	low	low	low	low	low	low	low	high	PROSPER
Tombal 2019 Lancet Oncol	low	low	low	low	low	low	low	high	PROSPER
Sternberg 2020 N Engl J Med	low	low	low	low	low	low	low	high	PROSPER
Beer 2014 N Engl J Med	low	low	low	low	low	low	low	high	PREVAIL
Berr 2017 Eur Urol	low	low	low	low	low	low	low	high	PREVAIL

Domänen	Selection bias		Performance bias	Detection bias	Attrition bias		Reporting bias	Andere	
	Randomisierung	Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit			Verblindung von Teilnehmern und Personal	Verblindung der Ergebnisevaluation			
Quellen									
Davis 2019 N Engl J Med	low	low	high	unclear	unclear	low	low	high	ENZAMET
Wit 2019 N Engl J Med	low	low	high	unclear	low	low	low	high	CARD

*selektiv am 01.10.2020 nach der durchgeführten systematischen Recherche eingebracht (s.a. Recherchedokumentation)

Tabelle 29 Fizazi et al. N Eng J Med 2017/ Lancet Oncol. 2019 Abiraterone, mHSPC (LATITUDE)

<p>Fizazi K, Tran NP, Fein L et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.</p> <p>Fizazi K, Tran NP, Fein L et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1473-2045(19)30082-8.</p>	
Link	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987939/</p>
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: low</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high</p> <p>comment: the trial was designed by the senior academic authors and employees of the sponsor, data analyses were performed by statisticians employed by the sponsor</p>
Design	<p>randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial</p> <p>LATITUDE, NCT01715285</p> <p>- Cut-off: October 31, 2016 (1. interim analysis), August 15, 2018 (final analysis)</p>
Population	<p>newly diagnosed, metastatic, castration-sensitive prostate cancer</p> <p>235 sites in 34 countries (Europe, Asia-Pacific region, Latin America, Canada)</p> <p>February 12, 2013 – December, 11, 2014</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - to be at least 18 years of age - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score of 0 to 2 (on a 5-point scale, with higher numbers indicating greater disability) - newly diagnosed (≤ 3 months before randomization) - pathologically confirmed prostate cancer without neuroendocrine differentiation or small-cell histologic features - high-risk, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mHSCP) as documented by a positive bone scan or metastatic lesions at the time of diagnosis on computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1) - have at least two of the three following high-risk factors (poor prognosis): <ul style="list-style-type: none"> o a Gleason score of 8 or more (on a scale of 2 to 10, with higher scores indicating more aggressive disease), o at least three bone lesions, and o the presence of measurable visceral metastasis <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - received previous chemotherapy, radiation therapy, or surgery for metastatic prostate cancer, with the exception of 3 months or less of androgen-deprivation therapy

Fizazi K, Tran NP, Fein L et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.

Fizazi K, Tran NP, Fein L et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1473-2045(19)30082-8.

	with luteinizing hormone-releasing hormone analogues or orchiectomy with or without concurrent first-generation androgen-receptor antagonists before baseline or one course of palliative radiation or surgical therapy to treat symptoms associated with metastatic disease		
Intervention	androgen-deprivation therapy + abiraterone and prednisone		
Control	androgen-deprivation therapy and dual placebos		
Outcome(s)	primary: overall survival (OS), radiographic progression-free survival (rPFS) secondary: <ul style="list-style-type: none"> - time to the next “skeletal-related event” (described here as a “symptomatic skeletal event,” which was defined as a clinical or pathological fracture, spinal-cord compression, palliative radiation to bone, or surgery involving bone), - time to progression with respect to prostate-specific antigen (PSA) level on the basis of Prostate Cancer Working Group 2 criteria, - time to the next therapy for prostate cancer, - time to initiation of chemotherapy, - time to pain progression 		
Results	ITT n=1199 (n(I)=597 vs. n(C)=602); at the final analysis, 72 patients had crossed over		
	mean age (standard deviation) (I) 67.3 (8.5) vs. (C) 66.8 (8.7)		
	Gleason score at initial diagnosis ≥8: (I) n=584 (98%) vs. (C) n=586 (97%)		
	bone metastasis at screening ≥3: (I) n= 586 (98%) vs. (C) n=585 (97%)		
	<ul style="list-style-type: none"> - the interim analysis resulted in a recommendation on January 12, 2017, that the trial be unblinded to allow crossover among the patients in the placebo group to receive abiraterone - protocol amendment (Feb 15, 2017) – open-label extension phase of the study (up to 18 months), patients who crossed over from placebo had not had cancer progression and consented to receive active treatment after unmasking 		
	outcome	LATITUDE 1. interim analysis I vs. C (cut-off 31.10.2016)	LATITUDE final analysis I vs. C (cut-off 15.08.2018)
	death	n=406 (169 (28%) vs. 237 (39%)) HR 0.62 (0.51-0.76) P<0.001	n=618 (275 (46%) vs. 343 (57%))
median follow-up	30.4 months (IQR 18.4-32.2)	51.8 months (IQR 47.2-57.0)	
median treatment duration	24 months vs. 14 months	25.8 (IQR 12.3-49.0) months vs. 14.4 (IQR 7.3-25.8) months vs. cr-ov 11.9 (IQR 9.2-12.9) months	
overall rate of survival at 3 years	66% vs. 49%		
OS (median, 95% CI)		53.3 (48.2-NR) months vs. 36.5 (33.5-40.0) months	

Fizazi K, Tran NP, Fein L et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.

Fizazi K, Tran NP, Fein L et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1473-2045(19)30082-8.

			HR 0.66 (0.56-0.78) P<0,0001
rPFS	33.0 months vs. 14.8 months 239 events vs. 354 events HR 0.47 (0.39-0.55) P<0.001		was not reanalysed after crossover (crossover was not considered as an event)
AE n (%) grade 3-4 any serious due to dose: discontinuation: led to death:	558 (93) vs. 557 (93)* 374 (63) vs. 287 (48) 165 (28) vs. 146 (24) 32% vs. 17% 73 (12) vs. 61 (10) 28 (5) vs. 24 (4)		569 (95) vs. 561 (93), cr-ov 44 (71)** 403 (68) vs. 299 (50), cr-ov 14 (19) 192 (32) vs. 151 (25), cr-ov 4 (6) 209 (35) vs. 108 (18), cr-ov 7 (10) 93 (16) vs. 63 (10), cr-ov 3 (4) 38 (6) vs. 25 (4), cr-ov 2 (3)
secondary:			
median time to pain progress. (months)	NR vs. 16.6 HR 0.70 (0.58-0.83) P<0.001		47.4 (33.2-NR) vs. 16.6 (11.1-24.0) HR 0.72 (0.61-0.86) P=0.00024 n=245 (42%) vs. n=292 (49%)
median time to PSA progress. (months)	33.2 months vs. 7.4 months HR 0.30 (0.26-0.35) P<0.001		33.3 (29.4-46.1) vs. 7.4 (7.2-9.2) HR 0.31 (0.27-0.36) P<0.0001 n=273 (46%) vs. n=448 (74%)
median time to next symptomatic skeletal event	NR vs. NR HR 0.70 (0.54-0.92) P=0.009		NR vs. NR HR 0.75 (0.60-0.95) P=0.0181 n=132 (22%) vs. n=150 (25%)
median time to chemotherapy (months)	NR vs. 38.9 HR 0.44 (0.35-0.56) P<0.001		NR (62.6-NR) vs. 57.6 (38.2-NR) HR 0.51 (0.41-0.63) P<0.0001 n=150 (25% vs. n=218 (36%)
median time to subsequent prostate cancer therapy	NR vs. 21.6 HR 0.42 (0.35-0.50) P<0.001		54.9 (45.4-NR) vs. 21.2 (18.6-23.5) HR 0.45 (0.38-0.53) P<0.0001 n=248 (42%) vs. n=355 (59%)
AE=adverse event, CI=confidence interval, cr-ov=cross-over, HR: hazard ratio (95% CI), IQR=interquartile range), NR=not reached, OS=overall survival, progress.=progression, PSA=prostate-specific antigen, rPFS=radiographic progression-free survival			
*most common: hypertension (219 (37) vs. 133 (22)), hypokalaemia (122(20) vs. 22(4)), back pain (110 (18) vs. 123 (20), bone pain (74 (12) vs. 88 (15)) (see also Table 2 within the publication)			
**most common: hypertension (I) 125 (21) vs. (C) 60 (10), cr-ov 3 (4), back pain (I) 123 (21) vs. (C) 128 (21), cr-ov 5 (7), hypokalaemia (I) 70 (12) vs. (C) 10 (2), cr-ov 2 (3)			
Comments	- patients were stratified according to the presence or absence of measurable visceral disease and ECOG performance-status score (0 or 1 vs. 2)		

Fizazi K, Tran NP, Fein L et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.

Fizazi K, Tran NP, Fein L et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1473-2045(19)30082-8.

- potential bias favoring the abiraterone group in the assessment of radiographic progression by investigators was audited with the use of the method of the Pharmaceutical Research and Manufacturers Association in a sample of 202 randomly selected patients with blinded central review
- patients with life-extending subsequent therapy for PCa (ITT): (I) n=176 (30%) vs. (C) n=345 (57%), most common: docetaxel (see Table 2 of Fizazi et al. 2019)
- the analysis was confounded by patients in the control group crossing over

Tabelle 30 Parker et al. Lancet. 2018 radiotherapy to the primary tumour in mPCa (STAMPEDE)

Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, meta-static prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355464/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: high*</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: unclear*</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: unclear</p> <p>comment: the research was funded, employees of the Medical Research Council (MRC), one of the funder, contributed to the design of the study, the data collection as well as the analysis and interpretation</p> <p>*patients and clinical and study staff were aware of the treatment allocation for practical reasons, and the key efficacy outcome measures were objective</p>
Design	randomised controlled trial, phase 3 (STAMPEDE, NCT00268476), randomisation between Jan 2013, and Sept 2016
Population	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prostate cancer (newly diagnosed) - no previous radical treatment - metastatic disease confirmed on a bone scintigraphic scan and soft-tissue imaging done within 12 weeks of starting androgen deprivation therapy - no contraindications to radiotherapy - no clinically significant cardiovascular history <p>117 hospitals in Switzerland and the UK</p>
Intervention	standard of care and radiotherapy (external-beam radiotherapy to the prostate)# # either 36 Gy in six consecutive weekly fractions of 6 Gy, or 55 Gy in 20 daily fractions of 2.75 Gy over 4 week
Control	standard of care comment: all patients in both groups received lifelong androgen deprivation therapy (ADT) as either gonadotrophin-releasing hormone agonists or antagonists or orchidectomy (Docetaxel was permitted in addition to hormone therapy after its approval in the UK on Dec 17, 2015, with or without prednisolone)
Outcome(s)	<p>primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - overall survival (OS) (measured as the number of deaths) <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - failure-free survival (defined as time from randomisation to first evidence of at least one of: biochemical failure; progression either locally, in lymph nodes, or in distant metastases; or death from prostate cancer)

<p>Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> - progression-free survival (defined as failure-free survival but without biochemical events) - metastatic progression-free survival (defined as time from randomization to new metastases or progression of existing metastases or death) - prostate cancer-specific survival - symptomatic local event-free survival
Results	<p>n=2061 patients (n(I)=1032 vs. n(C)=1029)</p> <ul style="list-style-type: none"> - median age: 68 years (IQR 63–73) (age range (I) 45–87 vs. (C) 37–86) - median amount of prostate-specific antigen: 97 ng/mL (33–315) - safety population: n(I)=985 vs. n(C)=1050 <p>median follow-up: 37 months (interquartile range (IQR) 24–48 months)</p> <p>death: n(I)=370 (median survival 48 months (IQR 27–not reached)) vs. n(C)=391 (median survival 46 months (IQR 27–not reached))</p> <p>primary: (I vs. C)</p> <ul style="list-style-type: none"> - OS: <ul style="list-style-type: none"> o survival at 3 years: 65% vs. 62% o mean survival time (months): 42.5 vs. 41.6 o Hazard Ratio (HR) adjusted 0.92 (95% confidence interval (CI) 0.80–1.06; p=0.266) - adverse events (AE): <ul style="list-style-type: none"> o at 6 months: n=2028 o comment: AE were reported selective and not systematically, an overview was missing <p>secondary: (I vs. C)</p> <ul style="list-style-type: none"> - failure-free survival: <ul style="list-style-type: none"> o at 3 years: 32% vs. 23% o mean time (months): 26.2 vs. 21.4 o HR adjusted 0.76 (95% CI 0.68–0.84; p<0.0001) - progression-free survival: <ul style="list-style-type: none"> o at 3 years: 44% vs. 44% o mean time (months): 33.1 vs. 32.4 o HR adjusted 0.96 (95% CI 0.85–1.08) - metastatic progression-free survival: <ul style="list-style-type: none"> o at 3 years: 47% vs. 47% o mean time (months): 34.4 vs. 33.9 o HR adjusted 0.97 (95% CI 0.86–1.10) - prostate cancer-specific survival: <ul style="list-style-type: none"> o at 3 years: 69% vs. 66% o mean time (months): 44.6 vs. 43.9 o HR adjusted 0.93 (95% CI 0.80–1.09) - symptomatic local event-free survival: <ul style="list-style-type: none"> o at 3 years: 55% vs. 57% o mean time (months): 37.2 vs. 38.2 o HR adjusted 1.07 (95% CI 0.93–1.22)
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - authors documented numerous subgroup analysis - a discussion of limitations was missing

Tabelle 31 Smith et al. N Engl J Med 2018 / Saad et al. Lancet Oncol. 2018 / Small et al. Ann Oncol. 2019 / Smith et al. 2020 Eur Urol Apalutamide, nmCRPC (SPARTAN)

<p>Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.</p> <p>Saad F, Cella D, Basch E. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):1404-1416. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X.</p> <p>Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol. 2019 Nov 1;30(11):1813-1820. doi: 10.1093/annonc/mdz397.</p> <p>Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2020 Sep 6:S0302-2838(20)30628-X. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.</p>	
Link	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420164/</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213449/</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560066/</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907777/</p>
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: low</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high</p> <p>comment: the trial was designed by two of the academic authors (the first and last authors) and representatives of the sponsor</p> <p>(within the placebo group also older patients were included (age range 52-97 vs. 48-94 (median age was 74 years in both groups))</p>
Design	<p>randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial</p> <p>SPARTAN, NCT01946204</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1. interim analysis after 378 events (cut-off May 19,2017) - 2. interim analysis after 285 events (overall survival) (cut-off Feb 01,2019) - 3. analysis, final analysis (clinical cut-off Feb 01, 2020)
Population	<p>nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) with a prostate-specific antigen (PSA) doubling time of 10 months or less</p> <ul style="list-style-type: none"> - 332 sites in 26 countries (North America, Europe, and the Asia-Pacific Region) - October 14, 2013 to December 15, 2016 <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 years of age or older - histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the prostate - castrationresistant

<p>Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.</p> <p>Saad F, Cella D, Basch E. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2018 Oct;19(10):1404-1416. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X.</p> <p>Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2019 Nov 1;30(11):1813-1820. doi: 10.1093/annonc/mdz397.</p> <p>Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. <i>Eur Urol.</i> 2020 Sep 6:S0302-2838(20)30628-X. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> - high risk for the development of metastasis (defined as a PSA doubling time of 10 months or less during continuous androgen-deprivation therapy (bilateral orchiectomy or treatment with gonadotropin-releasing hormone analogue agonists or antagonists) - no local or regional nodal disease (classified as N0 on the tumor-node-metastasis staging system) or - malignant pelvic lymph nodes that measured less than 2 cm in the short axis (classified as N1) and were located below the aortic bifurcation <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (all the patients underwent a technetium-99m bone scan and computed tomography (CT) of the pelvis, abdomen, chest, and head) - distant metastasis was detected, either on these imaging studies or with the use of other information sources
Intervention	androgen-deprivation therapy + apalutamide
Control	androgen-deprivation therapy + placebo
Outcome(s)	<p>primary: metastasis-free survival (defined as the time from randomization to the first detection of distant metastasis on imaging or death from any cause)</p> <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - time to metastasis involving the bone or soft tissue - progression-free survival (PFS) - time to symptomatic progression - overall survival (OS) - time to the initiation of cytotoxic chemotherapy <p>exploratory analysis of health-related quality of life (HRQOL) – Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate treatment (FACT.P) and EQ.5D.3L questionnaires (Saad et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2018)</p>
Results	<p>n=1207 (n(I)=806 vs. n(C)=401)</p> <p>median age (I) 74 (range 48-94) vs. (C) 74 (range 52-97)</p> <p>PSA doubling time ≤6 months (n (%)): (I) 576 (71.5) vs. (C) 284 (70.8)</p> <p>local or regional nodal disease N0 (n (%)): (I) 673 (83.5) vs. (C) 336 (83.8)</p> <p>Gleason Score at initial diagnosis >7 (n (%)): (I) 341 (43.5) vs. (C) 169 (43.7)</p> <ul style="list-style-type: none"> - three patients in each group did not receive study drug - one patient in each group lost to follow-up - safety population n=1201 (n(I)=803 vs. n(C)=398) - at the 1. interim analysis 60.9% (I) vs. 29.9% (C) were still receiving the assigned regimen - at the 2. interim analysis 69% (I) vs. 40% (C) had received subsequent life-prolonging therapy for mCRPC - at the 3. analysis the trial was unblinded in July 2017, patients receiving placebo who had not yet developed metastases were offered open-label apalutamide; at unblinding 398 patients (C), 322 had already discontinued therapy, 238 (74%)

Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.

Saad F, Cella D, Basch E. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1404-1416. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X.

Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1813-1820. doi: 10.1093/annonc/mdz397.

Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2020 Sep 6:S0302-2838(20)30628-X. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.

	for progressive disease; the remaining 76 (19%) received open-label apalutamide (crossover group)		
	- at final analysis data cut, 237 of patients originally randomised to apalutamide and 46 (61%) of 76 crossover patients continued treatment with apalutamide		
outcome	SPARTAN 1. interim analysis I vs. C (cut-off 19.05.2017)	SPARTAN 2. interim analysis I vs. C vs. cross-over (cut-off 01.02.2019)	SPARTAN (3.) final analysis I vs. C vs. cross-over (cut-off 01.02.2020)
death	10 (1.2) vs. 1 (0.3)	178 (22%) vs. 107 (27%)	274 (of 806) vs. 154 (of 401)
median follow-up (months)	20.3 (IQR 14.8-26.6)	41	52.0
median treatment duration (months)		31.4 (0.1-62.5) vs. 11.5 (0.1-37.2) vs. 15.0 (1.0-16.9)	32.9 (0.1-74.5) vs. 11.5 (0.1-37.2) vs. 26.1 (1.0-28.9)
metastasis-free survival (months)	n=378 n(I)=184 (22.8%) vs. n(C)=194 (48,4%) 40.5 vs. 16.2 HR 0.28 (0.23-0.35) P<0.001	-	-
AE n (%)	775 (96.5) vs. 371 (93.2) (*)	781 (97.3) vs. 373 (93.7) vs. 65 (85.5)	781 (97) vs. 373 (94) vs. 68 (89)
grade 3-4	362 (45.1) vs. 136 (34.2)	426 (53.1) vs. 146 (36.7) vs. 24 (31.6)	449 (56) vs. 145 (36) vs. 29 (38)
any serious	24.8% vs. 23.1 %	269 (33.5) vs. 99 (24.9) vs. 12 (15.8)	290 (36) vs. 99 (25) vs. 19 (25)
discontinuat.:	85 (10.6) vs. 28 (7.0)	109 (13.6) vs. 29 (7.3) vs. 8 (10.5)	120 (15) vs. 29 (7.3) vs. 8 (11)
led to death:	10 (1.2) vs. 1 (0.3)	17 (2.1) vs. 2 (0.5) vs. 2 (2.6)	24 (3.0) vs. 2 (0.5) vs. 2 (2.6)
secondary: (months)			
median time to metastasis	40.5 vs. 16.6 HR 0.27 (0.22-0.34) P<0.001	-	-
median PFS	40.5 vs. 14.7 HR 0.29 (0.24-0.36) P<0.001	55.6 vs. 43.8 HR 0.55 (0.45-0.68) P<0.0001	55.6 vs. 41.2 HR 0.55 (0.46-0.66) P<0.0001

Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.

Saad F, Cella D, Basch E. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1404-1416. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X.

Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1813-1820. doi: 10.1093/annonc/mdz397.

Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2020 Sep 6:S0302-2838(20)30628-X. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.

median time to symptomatic progression	NR vs. NR HR 0.45 (0.32-0.63) P<0,001	-	n= 264 n(I)=156 vs. n(C)=108 HR 0.57 (0.44-0.73) P < 0.0001
median OS, months (95% CI)	NR vs. 39.0 HR 0.70 (0.47-1.04) P=0.07	n=285 n(I)=178 vs. n(C)=107 HR 0.75 (0.59-0.96) P=0.0197	73.9 (61.2-NR) vs. 59.9 (52.8-NR) HR 0.78 (0.64-0.96) P=0.016
median time to chemotherapy	NR vs. NR HR 0.44 (0.29-0.66) P (-)	HR 0.60 (0.45-0.80) P (-)	HR 0.63 (0.49-0.81) P=0.0002
HRQOL, median (IQR) or mean (SE); (total n(I)=803 vs. n(C)=398) safety population	Baseline FACT-P score n=797 (99%) vs. n=395 (99%) md 117.2 (19.2) vs. 116.6 (19.3) mn 115.9 (1.5) vs. 119.3 (1.3)	-	-
	before metastasis FACT-P score n=175 vs. n=191 mn 117.9 (1.4) vs. 117.9 (1.3)		
	after metastasis FACTP n=157 vs. n=184 mn 112.5 (1.9) vs. 114.5 (1.6)		
	Baseline FACT-General n=175 vs. 190 md 84.1 (14.4) vs. 83.4 (14.2) mn 83.5 (1.1) vs. 84.8 (1.0)		
	before metastasis FACT-General n=175 vs. n=191 mn 84.4 (1.0) vs. 84.1 (1.0)		
	after metastasis FACT-General n=157 vs. n=184 mn 80.7 (1.3) vs.		

Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.

Saad F, Cella D, Basch E. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1404-1416. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X.

Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1813-1820. doi: 10.1093/annonc/mdz397.

Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2020 Sep 6:S0302-2838(20)30628-X. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.

	<p>81.8 (1.1) Baseline EQ-5D-3L score n=782 (97%) vs. 391 (98%) mean health utility score 0.85 (0.17) vs. 0.86 (0.17) mean health status score 76.2 (17.3) vs. 76.8 (16.9)</p>		
<p>AE=adverse event, CI=confidence interval, cr-ov=cross-over, HR: hazard ratio (95% CI), HRQOL=health-related quality of life, IQR=interquartile range, NR=denotes not reached, md=median, mn=mean, OS=overall survival, PFS=progression-free survival, SE=standard error</p> <p>*most common: fatigue n(I)=244 (30.4%) vs. n(C)=84 (21.1%), hypertension n(I)=199 (24.8%) vs. n(C)=79 (19.8%), rash n(I)=191 (23.8%) vs. n(C)=22 (5.5%), diarrhea n(I)=163 (20.3) vs. n(C)=60 (15.1), nausea n(I)=145 (18.1) vs. n(C)=63 (15.8)</p> <p>additionally e.g.: weight loss 129 (16.1) vs. 25 (6.3), falls 125 (15.6) vs. 36 (9.0), fracture 94 (11.7) vs. 26 (6.5)</p>			
<p>Comments</p>	<ul style="list-style-type: none"> - patients were stratified according to PSA doubling time (>6 months vs. ≤6 months), use of bonesparing agents (yes vs. no), and classification of local or regional nodal disease (N0 vs. N1) at the time of trial entry - interventions for the management of local or regional symptoms were allowed - after the first detection of distant metastasis or after the trial regimen was discontinued, patients were eligible to receive treatment with sponsorprovided abiraterone acetate plus prednisone or any treatment for mCRPC - a total of 7.0 % of patient within the intervention group and 10.6 % of the control group withdrew consent from the trial - protocol information (V1 Nov 2012): "Health-related quality of life response will be defined as a 16-point or higher improvement in the global FACT-P score as compared to baseline. The proportion of patients with a quality of life response will be summarized by treatment arm. The response rates between treatment arms will be compared using a Mantel-Haenszel test, stratified by PSADT (> 6 months vs. ≤ 6 months), the use of a bone-sparing agent (Yes vs. No), and the presence of loco-regional disease (N0 vs. N1) at a two-sided 0.05 significance level. The EQ-5D data will be summarized descriptively by treatment group and study visit." - 779 patients were censored without event, with a median follow-up time of 50.4 months 		

Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.

Saad F, Cella D, Basch E. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1404-1416. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X.

Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1813-1820. doi: 10.1093/annonc/mdz397.

Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2020 Sep 6:S0302-2838(20)30628-X. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.

- median OS at the final analysis was estimated with limitation since only a small number of patients were at risk and the CI for the median was not estimable

Tabelle 32 Chi et al. N Engl J Med 2019 / Agarwal et al. Lancet Oncol 2019 Apalutamide, mHSPC (TITAN)

<p>Chi KN, Agarwal N, Bjartell A. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.</p> <p>Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019 Nov;20(11):1518-1530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30620-5.</p>	
Link	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574/</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578173/</p>
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: low</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: unclear</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high</p> <p>comment: the Trial was designed by the sponsor</p> <p>one patient of the intervention group (I) did not receive study drug; 45 patients across the two groups withdrew consent for the trial intervention (patients were followed for survival and secondary end points, data were not missing); 39 patients were either lost to follow-up or withdrew from all further data collection (not shown in the figure S1)</p>
Design	<p>randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial</p> <p>TITAN, NCT02489318</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cut-off: November 23, 2018 (1. interim analysis)
Population	<p>metastatic, castrationsensitive prostate cancer (mHSPC)</p> <p>260 sites in 23 countries</p> <p>randomization between December, 15 2015 – July 25, 2017</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - documented adenocarcinoma of the prostate - distant metastatic disease (at least one lesion on bone scanning), with or without visceral or lymph-node involvement - Eastern Cooperative Oncology Group performance-status score of 0 or 1 (on a scale of 0 to 5, with higher scores reflecting greater disability) - castration sensitive (i.e., not receiving ADT at the time of disease progression) - previous treatment for prostate cancer was limited to previous <ul style="list-style-type: none"> o docetaxel use (for a maximum of six cycles, with no evidence of progression during treatment or before randomization), o ADT for no more than 6 months for metastatic, castration-sensitive prostate cancer or no more than 3 years for localized prostate cancer, o one course of radiation or surgical therapy for symptoms associated with metastatic disease, and o other localized treatments (e.g., radiation therapy or prostatectomy) completed at least 1 year before randomization

<p>Chi KN, Agarwal N, Bjartell A. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.</p> <p>Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019 Nov;20(11):1518-1530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30620-5.</p>									
	<ul style="list-style-type: none"> - patients receiving a gonadotropin-releasing hormone agonist within 28 days before randomization were required to take a first-generation antiandrogen (i.e., bicalutamide, flutamide, or nilutamide) for 14 or more days before randomization - antiandrogen therapy must have been discontinued before randomization <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - severe angina, myocardial infarction, congestive heart failure, arterial or venous thromboembolic events, - a history of or predisposition to seizure, - recent ventricular arrhythmias 								
Intervention	androgen-deprivation therapy (ADT) + apalutamide								
Control	ADT + placebo								
Outcome(s)	<p>primary: radiographic progression-free survival (rPFS)#, overall survival (OS)</p> <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - time to cytotoxic chemotherapy, - time to pain progression (BPI-SF; worst pain [item 3]; scores range from 0 to 10), - time to chronic opioid use, - time to skeletal-related event <p># defined as the time from randomization to first imaging based documentation of progressive disease or death, whichever occurred first</p> <p>patient related outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), - Brief Fatigue Inventory (BFI), - Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) and the EQ-5D-5L (will be collected throughout the study as well as during the Follow-up Phase (up to 12 months after treatment discontinuation) 								
Results	<p>n=1052, n(I)=525 vs. n(C)=527</p> <p>median age (I) 69 (range 45-94) vs. (C) 68 (range 43-90)</p> <p>Gleason score at initial diagnosis >7: n(I)=351 (66.9%) vs. n(C)=358 (67.9%)</p> <p>1. Interim analysis: (cut-off 23.11.2018): 66.2% of the patients in the intervention group and 46.1% in the placebo group were receiving the trial intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> - 45 patients across the two groups withdrew consent for the trial intervention (followed for survival and secondary end points) - 39 patients were either lost to follow-up or withdrew from all further data collection <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">outcome</th> <th style="text-align: left;">TITAN 1. interim analysis I vs. C (cut-off 23.11.2018)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>death</td> <td>n=200, n(I)=83 vs. n(C)=117</td> </tr> <tr> <td>median follow-up</td> <td>22.7 months (IQR 19.4-25.8)</td> </tr> <tr> <td>median treatment duration</td> <td>20.5 months (IQR 14.9-24.7) vs. 18.3 months (IQR 19.3-22.9)</td> </tr> </tbody> </table>	outcome	TITAN 1. interim analysis I vs. C (cut-off 23.11.2018)	death	n=200, n(I)=83 vs. n(C)=117	median follow-up	22.7 months (IQR 19.4-25.8)	median treatment duration	20.5 months (IQR 14.9-24.7) vs. 18.3 months (IQR 19.3-22.9)
outcome	TITAN 1. interim analysis I vs. C (cut-off 23.11.2018)								
death	n=200, n(I)=83 vs. n(C)=117								
median follow-up	22.7 months (IQR 19.4-25.8)								
median treatment duration	20.5 months (IQR 14.9-24.7) vs. 18.3 months (IQR 19.3-22.9)								

Chi KN, Agarwal N, Bjartell A. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.

Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 Nov;20(11):1518-1530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30620-5.

rPFS median months at 24 months, % (95% CI)	n=365 (n(I)=134 vs. n(C)=231) NE vs. 22.1 (18.5-32.9) 68.2 (62.9-72.9) vs. 47.5 (42.1-52.8) HR 0.48 (0.39-0.60) P<0.001
OS (median, 95% CI) at 24 months, % (95% CI)	NE vs. NE 82.4 (78.4-85.8) vs. 73.5 (68.7-77.8) HR 0.67 (0.51-0.89) P=0.005
AE n (%) grade 3-4 any serious discontinuation: led to death:	507 (96.8) vs. 506 (96.6) (*) 221 (42.2) vs. 215 (40.8) 104 (19.8) vs. 107 (20.3) 42 (8.0) vs. 28 (5.3) 10 (1.9) vs. 16 (3.0)
secondary:	
median time to chemo- therapy (months)	NE vs. NE HR 0.39 (0.27-0.56) P<0.001
median time to pain pro- gress. (months)	NE vs. NE HR 0.83 (0.65-1.05) P=0.12
median time to chronic opioid use (months)	NE vs. NE HR 0.77 (0.54-1.11) (-)
median time to skeletal event	NE vs. NE HR 0.80 (0.56-1.15) (-)
patient-related outcomes	
BPI-SF, pain, median (IQR)	baseline 1.14 (0-3.17) vs. 1.00 (0-2.86) n=503 (96%) vs. 513 (97%)
time to pain progression (see secondary outcome)	NR vs. NR HR 0.83 (0.65-1.05) P=0.12
BFI, fatigue, median (IQR)	baseline 1.29 (0-3.29) vs. 1.43 (0.14-3.14) n=503 (96%) vs. 513 (97%)
time to worst fatigue	NR vs. NR HR 1.09 (0.88-1.35) P=0.44
FACT-P, median (IQR)	baseline 113 (98-128) vs. 113 (99-127)
time to deterioration, me- dian (QR)	8.87 months (1.87-NR) vs. 9.23 months (2.79-24.77) HR 1.02 (0.85-1.22) P=0,85
EQ-5D-5L	(-)
CI=confidence interval, HR=Hazard ratio (95 % CI), IQR=interquartile range, NE could not be estimated, NR=not reached, OS=overall survival, rPFS=radiographic progression-free survival	

Chi KN, Agarwal N, Bjartell A. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.

Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 Nov;20(11):1518-1530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30620-5.

	* most common I vs. C (n (%)): rash (142 (27.1) vs. 45 (8.5)), hot flush (119 (22.7) vs. 86 (16.3)), fatigue (103 (19.7) vs. 88 (16.7)), hypertension (93 (17.7) vs. 82 (15.6)), back pain (91 (17.4) vs. 102 (19.4)), arthralgia (91 (17.4) vs. 78 (14.8))
Comments	- patients were stratified according to Gleason score at diagnosis (≤ 7 vs. >7 , on a scale of 2 to 10, with higher scores indicating higher-grade cancer that may be more aggressive), geographic region (North America and European Union vs. all other countries), and previous treatment with docetaxel (yes vs. no)

Tabelle 33 Fizazi et al. N Engl J Med 2019 / 2020 Darolutamide, nmCRPC (ARAMIS)

<p>Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Mar 28;380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671.</p> <p>Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. N Engl J Med. 2020 Sep 10;383(11):1040-1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342.</p>	
Link	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763142/</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905676/</p>
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: low</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: unclear</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high</p> <p>comment: sponsors developed the trial design with the first and last authors, data were collected by the investigators, analyzed by statisticians who were employed by the sponsors, and interpreted by the authors, including employees of the sponsors</p> <p>baseline characteristics: presence of lymph nodes on central imaging review (n(I)=163 (17%) vs. n(C)=158 (29%))</p>
Design	<p>randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial</p> <p>ARAMIS, NCT02200614</p> <p>patients were enrolled from Sep 2014 through March 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cut-off: September 3, 2018 (1. interim analysis), after 437 end-point events - Final analysis, cut-off 15 Nov 2019 (planned after 240 deaths)
Population	<p>men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) and a prostate-specific antigen doubling time of 10 months or less</p> <p>36 countries worldwide, 409 centers</p> <p>enrolment between September 2014 and March 2018</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 years of age or older - histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the prostate - without neuroendocrine differentiation or small cell features - castration-resistant prostate cancer - castrate level of serum testosterone (<1.7 nmol/l [50 ng/dl]) on gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist or antagonist therapy or after bilateral orchiectomy at screening or day 1 visit - baseline PSA level of at least 2 ng per milliliter - PSA doubling time of 10 months or less - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 (scores range from 0 to 5, with higher numbers reflecting greater disability) - blood counts at screening: hemoglobin ≥ 9.0 g/dl, absolute neutrophil count $\geq 1500/\mu\text{l}$ ($1.5 \times 10^9/\text{l}$), platelet count $\geq 100,000/\mu\text{l}$ ($100 \times 10^9/\text{l}$)

Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671.

Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020 Sep 10;383(11):1040-1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342.

	<ul style="list-style-type: none"> - screening values of serum alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) $\leq 2.5 \times$ upper limit of normal (ULN), total bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN (except patients with a diagnosis of Gilbert's disease), creatinine $\leq 2.0 \times$ ULN - the presence of pelvic lymph nodes less than 2 cm in diameter in the short axis below the aortic bifurcation was allowed <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - detectable metastases or a history of metastatic disease - symptomatic local-regional disease that requires medical intervention - acute toxicities of prior treatments and procedures not resolved to grade ≤ 1 - prior treatment with: (1) second-generation androgen receptor (AR) antagonists (e.g. enzalutamide and apalutamide, or darolutamide); (2) CYP17 enzyme inhibitors (e.g. abiraterone acetate, TAK-700); (3) oral ketoconazole for longer than 28 days) - use of estrogens or 5-α reductase inhibitors (finasteride, dutasteride) within 28 days before randomization and AR antagonists (bicalutamide, flutamide, nilutamide, cyproterone acetate) at least 28 days before screening - prior chemotherapy or immunotherapy for prostate cancer, except adjuvant/neoadjuvant treatment completed >2 years before randomization - use of systemic corticosteroid - radiation therapy (external beam radiation therapy [EBRT], brachytherapy, or radiopharmaceuticals) within 12 weeks before randomization - severe or uncontrolled concurrent disease, infection or comorbidity that would make the patient inappropriate for enrollment - treatment with an osteoclast-targeted therapy (bisphosphonate or denosumab) - any of the following within 6 months before randomization: stroke, myocardial infarction, severe/unstable angina pectoris, coronary/peripheral artery bypass graft; congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) Class III or IV - uncontrolled hypertension as indicated by a systolic blood pressure ≥ 160 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 100 mmHg at screening. - prior malignancy
Intervention	androgen-deprivation therapy (ADT) + darolutamide
Control	ADT + placebo
Outcome(s)	<p>primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metastasis-free survival (MFS)# <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - overall survival (OS) - time to pain progression (BPI-SF questionnaire or initiation of opioid treatment for cancer pain) - time to first symptomatic skeletal event - time to first cytotoxic chemotherapy <p># defined as the time from randomization to confirmed evidence of distant metastasis on imaging or death from any cause, whichever occurred first</p>
Results	<p>n=1509 (n(I)=955 vs. n(C)=554)</p> <ul style="list-style-type: none"> - median age (I) 74 (range 48-95) vs. (C) 74 (range 50-92) - one patient (intervention group) did not start the treatment - at primary analysis, 64% of patients in the intervention group and 36% in the control group were still receiving the assigned trial regimen

Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Mar 28;380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671.

Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. N Engl J Med. 2020 Sep 10;383(11):1040-1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342.

	- at the time of unblinding, all 170 patients who were still receiving placebo crossed over to receive darolutamide (unblinding occurred after the primary analysis, 20 Nov 2018)	
outcome	ARAMIS 1. interim analysis I vs. C (cut-off 23.11.2018)	ARAMIS 2. analysis I vs. C vs. cross-over (cut-off 15.11.2019)
death	n=136 (n(I)=78 vs. n(C)=58)	n=254 (n(I)=148 (15%) vs. n(C)=106 (19%))
median follow-up	17.9 months	29.0 months
median treatment duration (months)	14.8 vs. 11.0	25.8 vs. 11.6 vs. 11.0
MFS, n median (months (95% CI))	437 40.4 (34.3-NR) vs. 18.4 (15.5-22.3) HR 0.41 (0.34-0.50) P<0.001	-
AE n (%)	794 (83.2) vs. 426 (76.9) (*)	818 (85.7) vs. 439 (79.2) vs. 119 (70.0)
grade 3-4	236 (24.7) vs. 108 (19.5)	251 (26.3) vs. 120 (21.7) vs. 27 (15.9)
any serious	237 (24.8) vs. 111 (20.0)	249 (26.1) vs. 121 (21.8) vs. 26 (15.3)
discontinuation: led to death:	85 (8.9) vs. 48 (8.7) 1 vs. 2	85 (8.9) vs. 48 (8.7) vs. 8 (4.7)
secondary:		
OS, n median (months (95% CI))	78 vs. 58 NR (44.5-NR) vs. NR (NR-NR) HR 0.71 (0.50-0.99) P=0.045	83% (80-86) vs. 77% (72-81) at 3 years HR 0.69 (0.53-0.88) P=0.003
time to pain progress., n median (months)	251 vs. 178 40.3 vs. 25.4 HR 0.65 (0.53-0.79) P<0.001	251 vs. 178 53 (47-60) vs. 32 (22-43) HR 0.65 (0.53-0.79) P<0.001
time to chemotherapy, n median (months)	73 vs. 79 NR vs. 38.2 HR 0.43 (0.31-0.60) P<0.001	127 vs. 98 83 (80-86) vs. 75 (69-80) HR 0.58 (0.44-0.76) P<0.001
time to skeletal event, n median (months)	16 vs. 18 NR vs. NR HR 0.43 (0.22-0.84) P=0.01	29 vs. 28 96 (95-98) vs. 92 (89-96) HR 0.48 (0.29-0.82) P=0.005
CI=confidence interval, HR=Hazard ratio (95 % CI), IQR=interquartile range, MFS=metastasis-free survival, NE could not be estimated, NR=not reached, OS=overall survival		
* most common I vs. C (n (%)): fatigue 115 (12.1) vs. 48 (8.7), back pain 84 (8.8) vs. 50 (9.0), arthralgia 77 (8.1) vs. 51 (9.2)		
also important: bone fracture 40 (4.2) vs. 20 (3.6), falls 40 (4.2) vs. 26 (4.7), rash 28 (2.9) vs. 5 (0.9), weight decrease 34 (3.6) vs. 12 (2.2)		
Comments	- randomization was stratified according to PSA doubling time (≤6 months or >6 months) and the use of osteoclast-targeted therapy at randomization (yes or no)	

Tabelle 34 Scher et al. N Engl J Med 2012 Enzalutamid, mCRPC (after chemotherapy) (AFFIRM)

Scher HI, Fizazi K, Saad F. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: low</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high</p> <p>comment: the trial was designed and the protocol was written by the senior academic authors and representatives of one of the sponsors; all analyses were performed by the sponsor</p>
Design	randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial AFFIRM, NCT00974311
Population	<p>prostate cancer, previously been treated with one or two chemotherapy regimens, at least one of which contained docetaxel</p> <p>156 sites in 15 countries</p> <p>enrolment September 2009 – November 2010</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a histologically or cytologically confirmed diagnosis of prostate cancer - without neuroendocrine differentiation or small cell features - ongoing androgen deprivation therapy with a gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogue or orchiectomy (i.e., surgical or medical castration); - castrate levels of testosterone (<50 ng per deciliter [1.7 nmol per liter]) - previous treatment with docetaxel - progressive disease defined according to PCWG2 criteria - including three increasing values for prostate specific antigen (PSA) or radiographically confirmed progression with or without a rise in the PSA level - ECOG performance status of 0–2 - estimated life expectancy of ≥ 6 months <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - severe concurrent disease, infection, or co-morbidity - metastases in the brain or active epidural disease (NOTE: patients with treated epidural disease are allowed) - absolute neutrophil count < 1,500/μL, platelet count < 100,000/μL, and - hemoglobin < 5.6 mmol/L (9 g/dL) at the Screening visit - total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) > 2 times the upper limit of normal at the Screening visit - Creatinine > 177 μmol/L (2 mg/dL) at the Screening visit - Albumin < 30 g/L (3.0 g/dL) at the Screening visit - history of another malignancy within the previous 5 years other than curatively treated non-melanomatous skin cancer

<p>Scher HI, Fizazi K, Saad F. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.</p>							
	<ul style="list-style-type: none"> - treatment with androgen receptor antagonists (bicalutamide, flutamide, nilutamide), 5-α reductase inhibitors (finasteride, dutasteride), estrogens, or chemotherapy within 4 weeks of enrollment - treatment with therapeutic immunizations for prostate cancer (e.g., PROVENGE®) - use of herbal products that may decrease PSA levels or systemic corticosteroids greater than the equivalent of 10 mg of prednisone/prednisolone per day - history of prostate cancer progression on ketoconazole - radiation therapy within 3 weeks - planned palliative procedures for alleviation of bone pain such as radiation therapy or surgery - structurally unstable bone lesions suggesting impending fracture - history of seizure, including any febrile seizure, loss of consciousness, or transient ischemic attack within 12 months of enrollment or any condition that may pre-dispose to seizure (e.g., prior stroke, brain arteriovenous malformation, head trauma with loss of consciousness requiring hospitalization) - clinically significant cardiovascular disease - have used or plan to use the following medications known to lower the seizure threshold or prolong the QT interval: <ul style="list-style-type: none"> o Aminophylline/theophylline; Atypical antipsychotics (e.g., clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone); Bupropion; Class IA and III antiarrhythmics (e.g., amiodarone, bretylium, disopyramide, ibutilide, procainamide, quinidine, sotalol); Dolasetron; Droperidol; Gatafloxacin/moxifloxacin; Insulin; Lithium; Macrolide antibiotics (e.g., erythromycin, clarithromycin); Pethidine; Phenothiazine antipsychotics (e.g., chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine); Pimozide; Tricyclic and tetracyclic antidepressants (e.g., amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, mirtazapine); Venlafaxine 						
Intervention	<p>enzalutamide*</p> <p>* the use of prednisone or other glucocorticoids was permitted but not required</p>						
Control	<p>placebo*</p>						
Outcome(s)	<p>primary: overall survival (OS)</p> <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - measures of response: <ul style="list-style-type: none"> o in the PSA level, o in soft tissue - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) o in the quality-of-life score - Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) questionnaire - measures of progression (time to PSA progression) - radiographic progression-free survival - time to the first skeletal-related event 						
Results	<p>n=1199, (n(I)=800 vs. n(C)=399)</p> <p>median age (I) 68 (range41-92) vs. (C) 69 (range 49-89)</p> <p>median Gleason score at initial diagnosis > 7 (I) 366 (50.4%) vs. 193 (52.4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - the 1. interim analysis resulted in unblinding with eligible patients in the placebo group offered treatment with enzalutamide - when the study was unblinded, 231 patients (29%) in the intervention group were receiving the study drug, as compared with 19 patients (5%) in the placebo group <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="background-color: #f4a460;">outcome</td> <td style="background-color: #f4a460;">AFFIRM 1. interim analysis</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="background-color: #f4a460;">I vs. C</td> </tr> <tr> <td>death</td> <td>308 (39%) vs. 212 (53%)</td> </tr> </table>	outcome	AFFIRM 1. interim analysis		I vs. C	death	308 (39%) vs. 212 (53%)
outcome	AFFIRM 1. interim analysis						
	I vs. C						
death	308 (39%) vs. 212 (53%)						

Scher HI, Fizazi K, Saad F. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.	
median follow-up	14.4 months
median treatment duration	8.3 months vs. 3.0 months
OS (median, months, 95% CI)	18.4 (17.3-NR) vs. 13.6 (11.3-15.8) HR 0.63 (0.53-0.75) P<0.001 HR adjusted 0.58 (0.49-0.70) P<0.001
AE n (%)	785 (98) vs. 390 (98)
grade 3-4	362 (45) vs. 212 (53)
any serious	268 (34) vs. 154 (39)
discontinuation:	61 (8) vs. 39 (10)
led to death:	23 (3) vs. 14 (4)
secondary:	
PSA level response rate	395 (54%) vs. 5 (2%) P<0.001
soft tissue response rate	129 (29%) vs. 8 (4%) P<0.001
HRQOL response	281 (43%) vs. 47 (18%) P<0.001
time to PSA progression, median, months (95 % CI)	8.3 (5.8-8.3) vs. 3.0 (2.9-3.7) HR 0.25 (0.20-0.30) P<0.001
rPFS, median, months (95% CI)	8.3 (8.2-9.4) vs. 2.9 (2.8-3.4) HR 0.40 (0.35-0.47) P<0.001
time to skeletal event, median, months (95% CI)	16.7 (14.6-19.1) vs. 13.3 (9.9-NR) HR 0.69 (0.57-0.84) P<0.001
CI=confidence interval, HR=Hazard ratio (95 % CI), HRQOL=health related quality of life, IQR=interquartile range, NE could not be estimated, NR=not reached, OS=overall survival, rPFS=radiographic progression-free survival, PSA=prostate specific antigen	
* most common I vs. C (n (%)): fatigue n(I)=269 (34%) vs. n(C)=116 (29%), Diarrhea n(I)=171 (21%) vs. n(C)=70 (18%), hot flash n(I)=162 (20%) vs. n(C)=41 (10%), musculoskeletal pain n(I)=109 (14%) vs. n(C)=40 (10%)	
also relevant: cardiac disorder n(I)=49 (6) vs. n(C)=30 (8%)	
Comments	- randomization stratified by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status and by mean Brief Pain Inventory (Short Form) score (Question #3)

Tabelle 35 Armstrong et al. J Clin Oncol. 2019 Enzalutamide, mHSPC (ARCHES)

Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2019 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: low</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high</p> <p>comment: the trial was designed by the sponsor and the analyses were performed by the study sponsor</p>
Design	<p>randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial</p> <p>ARCHES, NCT02677896</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cut-off: October 14, 2018 (1. interim analysis)
Population	<p>patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)</p> <p>202 centers in North and Latin America, Europe, and Asia</p> <p>randomization between March 21, 2016 and January 12, 2018</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - adult (defined according to local regulation) - males with pathologically confirmed prostate adenocarcinoma - without neuroendocrine differentiation, signet-cell, or small-cell features - Eastern Cooperative Oncology Group performance status score of 0 or 1 - hormone-sensitive metastatic disease - de novo or after recurrence after prior local therapy - prior ADT and up to six cycles of prior docetaxel chemotherapy were permitted <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - disease progression prior to randomization while receiving ADT and/or docetaxel - previous pharmacotherapy, radiation therapy, or surgery for metastatic prostate cancer, with the exception of: <ul style="list-style-type: none"> o ≤ 3 months, or ≤ 6 months (docetaxel), of ADT with LHRH analogs or orchiectomy, with or without concurrent antiandrogens, with no radiographic evidence of disease progression or rising PSA levels o one course of palliative radiation or surgical therapy to treat symptoms o ≤ 6 cycles of docetaxel therapy completed within 2 months of day 1 and no evidence of disease progression during or after completion o prior ADT given for < 39 months in duration and > 9 months before randomization as neoadjuvant/adjuvant therapy
Intervention	enzalutamide plus ADT
Control	placebo plus ADT

Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799.

Outcome(s)	<p>primary: radiographic progression-free survival (rPFS)#</p> <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - time to PSA progression - time to initiation of new antineoplastic therapy (including cytotoxic and hormone therapies) - PSA undetectable rate - objective response rate - time to deterioration in urinary symptoms - overall survival (OS) - time to first symptomatic skeletal event - time to castration resistance - patient-reported outcomes (PROs) - time to deterioration of quality of life (QoL) - time to pain progression <p># defined as the time from randomization to the first objective evidence of radiographic disease progression, as assessed by independent central review or death (defined as death from any cause within 24 weeks from study drug discontinuation), whichever occurred first</p>	
Results	<p>n=1150 (n(I)=574 vs. n(C)=576)</p> <p>median age (I) 70.0 (range 46-92) vs. 70.0 (range 42-92)</p> <p>Gleason score ≥ 8 n(I)=386 (67.2%) vs. n(C)=373 (64.8%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • n(I)=25 (4.4%) vs. n(C)=30 (5.2%) patients withdrawal 	
	outcome	ARCHES 1. interim analysis I vs. C (cut-off 14.10.2018)
	death	n=84 (n(I)=39 vs. n(C)=45)
	median follow-up	14.4 months
	rPFS	n=292 (n(I)=91 (15.9%) vs. n(C)=201 (34.9%))
	median months (95% CI)	NR (NR-NR) vs. 19.0 (16.6-22.2) HR 0.39 (0.30-0.50) P<0.001
	AE n (%)*	487 (85.1) vs. 493 (85.9)
	grade ≥ 3	139 (24.3) vs. 147 (25.6)
	any serious	104 (18.2) vs. 112 (19.5)
	discontinuation:	41 (7.2) vs. 30 (5.2)
	led to death:	14 (2.4) vs. 10 (1.7)
	secondary:	
	time to PSA progression, median months	NR vs. NR HR 0.19 (0.13-0.26) P<0.001
	median time to antineoplastic therapy (months)	30.2 vs. NR HR 0.28 (0.20-0.40) P<0.001
	PSA undetectable rate	348 (68.1) vs. 89 (17.6) P<0.001
	objective response rate	147 (83.1) vs. 116 (63.7) P<0.001
	time to deterioration in urinary symptoms	NR vs. 16.8 HR 0.88 (0.72-1.08) P=0.2162
	OS, median months	NR vs. NR HR 0.81 (0.53-1.25) P=0.3361
	time to skeletal event, median months	NR vs. NR HR 0.52 (0.33-0.80) P=0.0026
	time to castration resistance, median months	NR vs. 13.8 HR 0.28 (0.22-0.36) P<0.001

Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2019 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799.

	time to deterioration of quality of life (QoL), median months	11.3 vs. 11.1 HR 0.96 (0.81-1.14) P=0.6548
	time to pain progression, median months	8.3 vs. 8.3 HR 0.92 (0.78-1.07) P=0.2715
	<p>CI=confidence interval, HR=Hazard ratio (95 % CI), IQR=interquartile range, NE could not be estimated, NR=not reached, OS=overall survival, rPFS=radiographic progression-free survival</p> <p>* most common I vs. C (n (%)): hot flash 155 (27.1) vs. 128 (22.3), fatigue 112 (19.6) vs. 88 (15.3), Arthralgia 70 (12.2) vs. 61 (10.6), back pain 43 (7.5) vs. 62 (10.8)</p> <p>also relevant: hypertension 49 (8.6) vs. 36 (6.3), cognitive impairment 26 (4.5) vs. 12 (2.1), fractures 37 (6.5) vs. 24 (4.2), musculoskeletal events 151 (26.4) vs. 159 (27.7)</p>	
Comments	- randomization was stratified (disease volume, prior docetaxel use)	

Tabelle 36 Hussain et al. N Engl J Med 2018 / Tombal et al. Lancet Oncol 2019 / Sternberg et al. N Engl J Med 2020 Enzalutamide, nmCRPC (PROSPER)

<p>Hussain M, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.</p> <p>Tombal B, Saad F, Penson D. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Apr;20(4):556-569. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30898-2.</p> <p>Sternberg CN, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 Jun 4;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892.</p>	
Link	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770294/</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469184/</p>
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: low</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high</p> <p>comment: the sponsor designed the study and wrote the protocol, analyses were performed by the sponsor, the manuscript was prepared by a professional medical writer, paid by the sponsor</p> <p>comment: baseline serum PSA value (ng/ml, range) median 11.1 (0.8-1071.1) vs. 10.2 (0.2-467.5), PSA doubling time (months, range) median 3.8 (0.4-37.4) vs. 3.6 (0.5-71.8)</p>
Design	<p>randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial</p> <p>PROSPER, NCT02003924</p> <ul style="list-style-type: none"> - cut-off: June 28, 2017 (1. interim analysis), after 447 primary end-point events - cut-off: October 15, 2019 (2. interim analysis)
Population	<p>nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) and a prostate-specific antigen (PSA) doubling time of 10 months or less (high risk for metastasis)</p> <p>300 sites in 32 countries</p> <p>randomization between November 26, 2013 and June 28, 2017</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 years or older - histologically or cytologically confirmed prostate adenocarcinoma without neuroendocrine differentiation, signet-cell features, or small-cell features - a rising PSA level despite castration-associated testosterone levels (serum testosterone level, ≤ 1.73 nmol per liter [0.50 ng per milliliter]) - receiving androgen-deprivation therapy with a gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist or bilateral orchiectomy - a minimum of three rising PSA values at an interval of at least 1 week apart

<p>Hussain M, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.</p> <p>Tombal B, Saad F, Penson D. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Apr;20(4):556-569. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30898-2.</p> <p>Sternberg CN, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Jun 4;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> - a baseline PSA level of 2 ng per milliliter or greater - a PSA doubling time of 10 months or less - no previous or current evidence of metastatic disease - asymptomatic prostate cancer - Eastern Cooperative Oncology Group performance-status score of 0 or 1 - estimated life expectancy \geq 12 months <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - suspected brain metastases or active leptomeningeal disease or with a history of seizure or a condition that may confer a predisposition to seizure - prior cytotoxic chemotherapy - treatment with hormonal therapy - known or suspected brain metastasis or active leptomeningeal disease - history of another invasive cancer within 3 years of randomization - absolute neutrophil count $<$ 1000/μL, platelet count $<$ 100,000/μL, or hemoglobin $<$ 10 g/dL (6.2 mmol/L) at screening - total bilirubin \geq 1.5 times the upper limit of normal (ULN); alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) \geq 2.5 times ULN - Creatinine $>$ 2 mg/dL (177 μmol/L) at screening - Albumin $<$ 3.0 g/dL (30 g/L) at screening - clinically significant cardiovascular disease
Intervention	androgendeprivation therapy (ADT) + enzalutamide
Control	ADT + placebo
Outcome(s)	<p>primary: metastasis-free survival (MFS)#</p> <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Overall survival (OS) - Time to pain progression - Time to opiate use for prostate cancer pain - Time to pain progression or opiate use for prostate cancer pain - Time to first use of cytotoxic chemotherapy - Time to first use of new antineoplastic therapy - Time to prostate-specific antigen (PSA) progression - PSA response rates - Time to functional status deterioration as assessed by the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) global score - Quality of life as assessed by the European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) health questionnaire and Quality of Life Questionnaire-Prostate 25 (QLQ-PR25) module <p># defined as the time from randomization to radiographic progression, as determined by central review at any time, or as the time to death from any cause during the period from randomization to 112 days after the discontinuation of the trial regimen without evidence of radiographic progression, whichever occurred first</p>
Results	<p>n=1401, n(I)= 933 vs. n(C)=468 (median PSA doubling time 3.7 months) median age (I) 74 (range 50-95) vs. 73 (53-92)</p> <ul style="list-style-type: none"> - at the first data-cutoff date, 810 patients were receiving the trial regimen (634 patients in the enzalutamide group and 176 in the placebo group)

Hussain M, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.

Tombal B, Saad F, Penson D. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Apr;20(4):556-569. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30898-2.

Sternberg CN, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892.

- after the primary analysis, the trial data were unblinded, patients in the placebo group were given the opportunity to receive enzalutamide (crossover 12.02.2018)
- 87 of 114 patients in the placebo group who were still receiving treatment when crossover began, received enzalutamide in the open-label extension
- baseline BPI-SF, EORTC QLQPR25, FACT-P, and EQ-5D-5L were completed by (I) 887 (95%) vs. (C) 439 (94%) – “more than 85% of patients completed all patient-reported outcome questionnaires in both treatment groups”(Tombal et al. 2019)

outcome	PROSPER 1. interim analysis I vs. C (cut-off 28.06.2017)	PROSPER 2. interim analysis I vs. C (cut-off 15.10.2019)
death	n(I)=103 (11%) vs. n(C)=62 (13%)	n(I)=288 (31%) vs. n(C)=178 (38%)
follow-up, median months (IQR)	18.5 (10.7-29.2) vs. 15.1 (7.4-25.9)	48 months
treatment duration, median months	18.4 (IQR 9.7-27.2) vs. 11.1 (IQR 6.4-18.7)	33.9 (95 % CI 0.2-68.8) vs. 14.2 (95 % CI 0.1-51.3)
MFS median months (95% CI)	n=447, n(I)=219 (23%) vs. n(C)=228 (49%) 36.6 (33.1-NR) vs. 14.7 (14.2-15.0) HR 0.29 (0.24-0.35) P<0.001	-
AE n (%) grade ≥3	808 (87) vs. 360 (77)*	876 (94) vs. 380 (82)§
any serious discontinu.:	292 (31) vs. 109 (23)	446 (48) vs. 126 (27)
led to death:	226 (24) vs. 85 (18)	372 (40) vs. 100 (22)
	87 (9) vs. 28 (6)	158 (17) vs. 41 (9)
	32 (3) vs. 3 (1)	51 (5) vs. 3 (1)
secondary: median, months (95 % CI)		
OS	n(I)=103 (11%) vs. n(C)=62 (13%) NR vs. NR HR 0.80 (0.58-1.09) P=0.15	n(I)=288 (31%) vs. n(C)=178 (38%) 67.0 (64.0-NR) vs. 56.3 (54.4-63.0) HR 0.73 (0.61-0.89) P=0.001
time to pain progression\$	36.83 (34.69-NR) vs. NR HR 0.75 (0.57-0.97) P=0.028	-
time to opioid use	-	-
time to pain progression or opiate use	-	-
time to chemotherapy	-	NR (66.0-NR) vs. NR (54.9-NR) HR 0.54 (0.44-0.67)
time to first use of new antineoplastic therapy	n(I)=142 (15%) vs. n(C)=226 (48%) 39.6 vs. 17.7 HR 0.21 (0.17-0.26) P<0.001	66.7 (56.4-NR) vs. 19.1 (17.4-22.1) HR 0.29 (0.25-0.34)

Hussain M, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.

Tombal B, Saad F, Penson D. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Apr;20(4):556-569. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30898-2.

Sternberg CN, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892.

time to prostate-specific antigen (PSA) progression	n(I)=208 (22%) vs. n(C)=324 (69%) 37.2 vs. 3.9 HR 0.07 (0.05-0.08) P<0.001	-
PSA response ≥50%	n(I)=712 (76%) vs. n(C)=11 (2%)	-
time to** functional status deterioration	n(I)=506 (54%) vs. n(C)=239 (51%) 11.1 vs. 11.1 HR 0.92 (0.79-1.08)	-
Quality of life***		
bowel symptoms	33.15 (29.50-NR) vs. 25.89 (18.43-29.67) HR 0.72 (0.59-0.89) P=0.0018	-
hormonal treatment-rel. symptoms	33.15 (29.60-NR) vs. 36.83 (29.47-NR) HR 1.29 (1.02-1.63) P=0.035	-
urinary symptoms	36.86 (33.35-NR) vs. 25.86 (18.53-29.47) HR 0.58 (0.46-0.72) P<0.0001	-
EQ-VAS	22.11 (18.46-25.66) vs. 14.75 (11.07-18.17) HR 0.75 (0.63-0.90) P=0.0013	-
<p>CI=confidence interval, HR=Hazard ratio (95 % CI), IQR=interquartile range, MFS=metastasis-free survival, NE could not be estimated, NR=not reached, OS=overall survival, rPFS=radiographic progression-free survival</p> <p>§ Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) questionnaire</p> <p>*** European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) health questionnaire and Quality of Life Questionnaire-Prostate 25 (QLQ-PR25) module</p> <p>** Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) global score</p> <p>* most common I vs. C (n (%)): fatigue 303 (33) vs. 64 (14), hot flush 121 (13) vs. 36 (8), hypertension 114 (12) vs. 25 (5), nausea 106 (11) vs. 40 (9), fall 106 (11) vs. 19 (4)</p> <p>§ most common: fatigue 424 (46) vs. 103 (22), musculoskeletal events 315 (34) vs. 107 (23), fracture 168 (18) vs. 29 (6), hypertension 167 (18) vs. 28 (6), fall 167 (18) vs. 25 (5)</p>		
Comments	-	randomization was stratified by PSA doubling time (< 6 months vs ≥ 6 months) and baseline use of a bone-targeting agent (yes vs no)

Tabelle 37 Beer et al N Engl J Med 2014 / Eur Urol 2017 Enzalutamide, mCRPC (chemotherapy-naïve) (PREVAIL)

<p>Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.</p> <p>Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol. 2017 Feb;71(2):151-154. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.</p>	
Link	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730/</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/</p>
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: low</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high</p> <p>comment: the sponsor influenced study design, data analyses were conducted by the sponsor, a professional writer was paid by the sponsors to prepare the manuscript,</p> <p>comment: study protocol refers to OS as primary outcome followed by rPFS, the first publication refers to PFS followed by OS</p>
Design	<p>randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial</p> <p>PREVAIL, NCT01212991</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cut-off: September 16, 2013 (1. Interim analysis), January 15, 2014 (2. interim analysis – updated survival analysis), June 1, 2014 (3. interim analysis)
Population	<p>men with metastatic prostate cancer who have not received chemotherapy, in whom the disease has progressed despite androgen-deprivation therapy</p> <p>207 sites globally</p> <p>randomization between September 2010 and September 2012</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the prostate without neuroendocrine differentiation or small cell features - documented metastases - PSA progression, radiographic progression, or both in bone or soft tissue, despite receiving LHRH analogue therapy or undergoing orchiectomy, - serum testosterone level of 1.73 nmol per liter (50 ng per deciliter) or less - continued androgen-deprivation therapy - previous antiandrogen therapy and concurrent use of glucocorticoids were permitted but not required - Eastern Cooperative Oncology Group performance status grade of 0 or 1 - no symptoms or ambulatory but restricted in strenuous activities and were either asymptomatic (score of 0 to 1) or mildly symptomatic (score of 2 to 3) (Brief Pain Inventory Short Form question) - estimated life expectancy of ≥ 6 months

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017 Feb;71(2):151-154. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.

	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - severe concurrent disease, infection, or co-morbidity - known or suspected brain metastasis or active leptomeningeal disease - history of another malignancy within the previous 5 years - absolute neutrophil count < 1,500/μL, or platelet count < 100,000/μL, or hemoglobin < 5.6 mmol/L (9 g/dL) at the Screening visit - total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) > 2.5 times the upper limit of normal - Creatinine > 177 μmol/L (2 mg/dL) at the Screening visit; - Albumin < 30 g/L (3.0 g/dL) at the Screening visit; - history of seizure or any condition that may predispose to seizure - history of loss of consciousness or transient ischemic attack within 12 months of enrollment - clinically significant cardiovascular disease - use of opiate analgesics for pain from prostate cancer within 4 weeks of enrollment - radiation therapy for treatment of the primary tumor within 3 weeks of enrollment - radiation or radionuclide therapy for treatment of metastasis - treatment with flutamide, bicalutamide or nilutamide, with 5-α reductase inhibitors (finasteride, dutasteride), estrogens, cyproterone, systemic biologic therapy for prostate cancer or other agents with anti-tumor activity - history of prostate cancer progression on ketoconazole - prior use, or participation in a clinical trial, of an investigational agent that blocks androgen synthesis (e.g., abiraterone acetate, TAK-700, TAK-683, TAK-448) or blocks the androgen receptor (e.g., BMS 641988) - participation in a previous clinical trial of MDV3100 - use of an investigational agent
Intervention	androgen deprivation therapy (ADT) + enzalutamide
Control	ADT + placebo
Outcome(s)	<p>primary: radiographic progression-free survival (rPFS) and overall survival (OS)</p> <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - time to first skeletal-related event - time to initiation of cytotoxic chemotherapy - time to PSA progression - quality of life (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) and the European Quality of Life 5-Domain Scale (EQ-5D) - emergence of pain, (Brief Pain Inventory) - safety
Results	<p>n=1717, n(I)=872 vs. n(C)=845</p> <ul style="list-style-type: none"> - one patient (I) vs. one patient (C) did not receive allocated treatment, one patient (I) vs. 0 was lost-to-follow-up, 21 (I) vs. 40 (C) withdrew consent → safety follow-up - at least 12 months of treatment: 68% vs. 18% - continued to receive treatment as of the data-cutoff date: 42% vs. 7% - the study was stopped at the first interim analysis (final analysis)

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017 Feb;71(2):151-154. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.

	<ul style="list-style-type: none"> - crossover began January 1, 2014 - at the time of the 3. interim analysis 167 patients in the placebo arm had crossed over to receive enzalutamide 	
outcome	PREVAIL 1. interim analysis I vs. C (cut-off 16.09.2013)	PREVAIL 3. interim analysis I vs. C (cut-off 01.06.2014)
death	n(I)=241 (28%) vs. n(C)=299 (35%)	
median follow-up	22 months	22 months vs. 11 months
median treatment duration	16.6 months vs. 4.6 months	18.2 months vs. 5.4 months
rPFS (May 6, 2012) median months	118 of 832 patients (14%) vs. 321 of 801 patients (40%) NR vs. 3.9 HR 0.19 (0.15-0.23) P<0.001	20.0 (18.9-22.1) vs. 5.4 (4.1-5.6) HR 0.32 (0.28-0.37) P<0.0001
at 12 months, % (95% CI)	65 % vs. 14 %	
OS (median, months) Update 15.01.2014	32.4 vs. 30.2 HR 0.71 (0.60 to 0.84) P<0.001 26.2 vs. 26.5 HR 0.73 (0.63-0.85) P<0.001 n(I)=299 (34%) vs. n(C)=357 (42%)	35.3 (32.2-NR) vs. 31.3 (28.8-34.2) HR 0.77 (0.67-0.88) P=0.0002
AE n (%) grade ≥3 any serious discontinuation led to death:	844 (97) vs. 787 (93) (*) 374 (43) vs. 313 (37) 279 (32) vs. 226 (27) 49 (6) vs. 51 (6) 37 (4) vs. 32 (4)	849 (97.5) vs. 788 (93.4) (**) 398 (45.7) vs. 316 (37.4) 314 (36.1) vs. 229 (27.1) 54 (6.2) vs. 51 (6.0) 43 (4.9) vs. 32 (3.8)
secondary:		
median time to skeletal event (months)	n(I)=278 (32%) vs. n(C)=309 (37%) 31.1 vs. 31.3 HR 0.72 (0.61-0.84) P<0.001	-
median time to chemotherapy (months)	28.0 vs. 10.8 HR 0.35 (0.30-0.40) P<0.001	-
time to PSA progression (months)	11.2 vs. 2.8 HR 0.17 (0.15-0.20) P<0.001	-
quality of life, decline in FACT-P (months)	11.3 vs. 5.6 HR 0.63 (0.54-0.72) P<0.001	-
emergence of pain	-	-
CI=confidence interval, FACT-P=Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR=Hazard ratio (95 % CI), IQR=interquartile range, NE could not be estimated, NR=not reached, OS=overall survival, rPFS=radiographic progression-free survival		

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017 Feb;71(2):151-154. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.

	<p>* most common I vs. C (n (%)): fatigue 310 (36) vs. 218 (26), back pain 235 (27) vs. 187 (22), constipation 193 (22) vs. 145 (17), arthralgia 177 (20) vs. 135 (16) decreased appetite 158 (18) vs. 136 (16), hot flush 157 (18) vs. 65 (8)</p> <p>**most common: fatigue 312 (35.8) vs. 219 (25.9), back pain 249 (28.6) vs. 189 (22.4), constipation 2020 (23.2) vs. 146 (17.3), arthralgia 186 (21.4) vs. 136 (16.1), decreased appetite 165 (18.9) vs. 138 (16.4), hot flush 157 (18.0) vs. 66 (7.8), diarrhea 146 (16.8) vs. 121 (14.3), hypertension 124 (14.2) vs. 35 (4.1)</p>
Comments	-

Tabelle 38 Davis et al. N Engl J Med 2019 Enzalutamide vs. standard of care in mPCa (ENZAMET)

Davis ID, Martin AJ, Stockle MR et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157964/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: high*</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: unclear*</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: unclear** ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high</p> <p>comment: the study was supported by Astellas Scientific and Medical Affairs and by other grants</p> <p>*the study design was open-label</p> <p>**n(I)=0 vs. n(C)=4 did not received study treatment, n(I)=4 vs. n(C)=8 lost to follow up</p>
Design	open-label, randomized, phase 3 trial (NCT02446405, ENZAMET) March 2014 through March 2017
Population	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> - prostatic adenocarcinoma with metastases on computed tomography (CT), bone scanning with technetium-99, or both - a score of 2 or less on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scale - testosterone suppression was initiated up to 12 weeks before randomization - previous adjuvant testosterone suppression for up to 24 months was allowed if the treatment had been completed at least 12 months earlier
Intervention	testosterone suppression plus enzalutamide
Control	testosterone suppression plus a standard nonsteroidal antiandrogen therapy (standard-care group) (bicalutamide, nilutamide, or flutamide)
Outcome(s)	primary: overall survival secondary: progression-free survival as determined by the prostate-specific antigen (PSA) level, clinical progression-free survival, and adverse events
Results	n=1125, n(I)=563 vs. n(C)=562 <ul style="list-style-type: none"> - 14 patients were censored — 2 who were lost to follow-up and 12 who withdrew consent for continued follow-up - high-volume disease was present in 52% of the patients in the two groups - first interim analysis of the primary end point occurred on February 28, 2019, after the occurrence of 235 deaths

Davis ID, Martin AJ, Stockle MR et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.	
	<ul style="list-style-type: none"> - on March 7, 2019, the data and safety monitoring committee recommended that the unblinded results be provided to the trial executive committee so that plans for definitive analyses could be implemented
	<ul style="list-style-type: none"> - median follow-up: 34 months - death (I vs. C): n=102 vs. n=143 hazard ratio (HR) 0.67 (95% confidence interval [CI] 0.52 to 0.86) P = 0.002) - the median survival time was not yet estimable in either trial group - overall survival at 3 years: 80% (based on 94 events) vs. 72% (based on 130 events) - PSA progression-free survival: n=174 vs. n=333; HR 0.39; P<0.001 - clinical progression-free survival: n=167 vs. n=320 HR 0.40; P<0.001 - treatment discontinuation due to adverse events: n=33 vs. n= 14, fatigue was more common in the enzalutamide group; seizures occurred in 7 patients in the enzalutamide group (1%) and in no patients in the standard-care group
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - main limitations of this trial are consequences of the detection of evidence of benefit at the first planned interim analysis - this early analysis may have overestimated the eventual treatment benefit - there was no central review of actual imaging

Tabelle 39 de Wit et al. N Engl J Med 2019 Cabazitaxel vs. Abiraterone or Enzalutamide in mPCa (CARD)

De Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Dec 26;381(26):2506-2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566937/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: high*</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: unclear*</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high</p> <p>comment: the sponsor and the steering committee contributed to the trial design, data analysis and interpretation</p> <p>a baseline imbalance could not be excluded (e.g. median age: (I) 70.0 years (46–85) vs. (C) 71.0 years (45–88), patients ≥75 years: (I) n=45 (34.9%) vs. n=34 (27.0%)</p> <p>*the study design was open-label</p>
Design	<p>randomized, open-label, clinical trial</p> <p>(NCT02485691, CARD) (62 sites across 13 European countries)</p> <p>randomization between Nov 2015 and Nov 2018</p>
Population	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologically confirmed prostate cancer 2. Metastatic disease 3. Castrate levels of serum testosterone (< 0.5 ng/mL); treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or antagonists 4. Disease progression (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) and/or appearance of ≥ 2 new bone lesions and/or rising prostate-specific antigen (PSA) 5. Having received prior docetaxel for at least three cycles; docetaxel in newly diagnosed metastatic setting and docetaxel rechallenge allowed 6. Progression within 12 months of treatment with a prior androgen-signaling-targeted inhibitor (abiraterone or enzalutamide, before or after docetaxel); abiraterone in metastatic hormone-sensitive setting allowed 7. Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≤ 1 (patients with an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2 were allowed if related to prostate cancer) 8. PSA value of at least 2 ng/mL at study entry 9. Prior androgen-signaling-targeted inhibitor must be stopped at least 2 weeks before study treatment <p>Exclusion criteria:</p>

De Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Dec 26;381(26):2506-2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206.	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prior chemotherapy other than docetaxel for prostate cancer, except estramustine and except adjuvant/neoadjuvant treatment completed > 3 years ago 2. Less than 28 days elapsed from prior treatment with chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy or surgery to the time of randomization 3. Adverse events from any prior anticancer therapy of Grade > 1 at the time of randomization 4. Less than 18 years (or country's legal age of majority if the legal age is > 18 years) 5. Eastern Cooperative Oncology Group performance status > 2 (related to PCa) 6. Prior malignancy; adequately treated basal cell or squamous cell skin or superficial (pTis, pTa, and pT1) bladder cancer are allowed, as well as any other cancer for which treatment has been completed \geq 5 years ago and from which the patient has been disease-free for \geq 5 years 7. Participation in another clinical trial and any concurrent treatment with any investigational drug within 30 days prior to randomization <p>and other (see also supplement)</p>
Intervention	<p>cabazitaxel</p> <p>(at a dose of 25 mg per square meter of body-surface area intravenously every 3 weeks, plus prednisone daily and granulocyte colony-stimulating factor)</p> <ol style="list-style-type: none"> 15. Contraindications to the use of corticosteroid treatment 16. Symptomatic peripheral neuropathy Grade \geq 2 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria v4.0) 17. Uncontrolled severe illness or medical condition including uncontrolled diabetes mellitus, history of cardiovascular disease (uncontrolled hypertension, arterial thrombotic events in the past 6 months, congestive heart failure, severe or unstable angina pectoris, recent myocardial infarction within last 6 months or uncontrolled cardiac arrhythmia) 18. Concomitant vaccination with yellow fever vaccine
Control	<p>abiraterone or enzalutamide</p> <p>(either 1000 mg of abiraterone plus prednisone daily or 160 mg of enzalutamide daily)</p>
Outcome(s)	<p>primary: imaging-based progression-free survival*</p> <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - overall survival, - progression-free survival - PSA response - tumour response - pain response - time to symptomatic skeletal event - safety <p>*defined as the time from randomization until the occurrence of one of the following events: objective tumor progression (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, v1.1), progression of bone lesions (Prostate Cancer Working Group 2) or death due to any cause</p>

De Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Dec 26;381(26):2506-2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206.	
Results	<p>n=255, n(I)=129 vs. n(C)=126</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=250 were treated (n=58 received abiraterone, n=66 received enzalutamide) - n=2 within the intervention group were classified as lost-to-follow-up - median age: 70 years, with 31.0% of the patients being 75 years of age or older - median duration of treatment was longer in patients receiving cabazitaxel than in those receiving an androgen-signaling-targeted inhibitor (22.0 weeks vs. 12.5 weeks)
	<ul style="list-style-type: none"> - median follow-up: 9.2 months - death: n=153, n(I)=70 (54.3%) vs. n(C)=83 (65.9%) - imaging-based progression or death: (I vs. C) <ul style="list-style-type: none"> o 95 of 129 patients (73.6%) vs. 101 of 126 patients (80.2%) o hazard ratio (HR) 0.54 (95% confidence interval (CI) 0.40-0.73) P<0.001 - median imaging-based progression-free survival: (I vs. C) <ul style="list-style-type: none"> o 8.0 months vs. 3.7 months - median overall survival: (I vs. C) <ul style="list-style-type: none"> o 13.6 months vs. 11.0 months o HR 0.64 (95% CI, 0.46-0.89) P = 0.008 - median progression-free survival: (I vs. C) <ul style="list-style-type: none"> o 4.4 months vs. 2.7 months o HR 0.52 (95% CI, 0.40-0.68) P<0.001 - prostate-specific antigen response: (I vs. C) <ul style="list-style-type: none"> o 35.7% vs. 13.5% P<0.001 - tumor response: (I vs. C) <ul style="list-style-type: none"> o 36.5% vs. 11.5% P = 0.004 - adverse event of any grade: (I vs. C) <ul style="list-style-type: none"> o n=124 (98.4%) vs. n=117 (94.4%) - serious adverse events of any grade: (I vs. C) <ul style="list-style-type: none"> o n=49 (38.9%) vs. n=48 (39.7%) - adverse events of grade 3 or higher: (I vs. C) <ul style="list-style-type: none"> o n=71 (56.3%) vs. n=65 (52.4%)
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - this was an open-label trial with no central review of the standard imaging, although a previous study has suggested little variance between local and central imaging review in this population - no preplanned analysis of the influence of the sequence of abiraterone–enzalutamide (or vice versa) was undertaken

1.9.8. Olaparib

de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2020;382(22):2091-102.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/
Assessment (Cochrane Risk of bias Tool Bewertung)	high
Design	Prospective randomized, open-label, phase 3 trial, multicenter, April 2017-November 2018 randomization was stratified according to previous taxane use (yes or no) and measurable disease (yes or no). Eligible patients were included in one of two cohorts (A or B) depending on their qualifying gene alteration. In each cohort, patients received either olaparib or enzalutamide or abiraterone (randomly allocated).
Population	men (≥ 18 years of age) with confirmed metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease had progressed during treatment with enzalutamide or abiraterone, administered for metastatic or nonmetastatic castration-resistant prostate cancer or for metastatic hormone-sensitive prostate cancer Olaparib (n=256) Control (n=130) Cohort A (n=245) had at least one alteration in BRCA1, BRCA2, or ATM Cohort B (n=142) had alterations in any of 12 other prespecified genes, prospectively and centrally determined from tumor tissue
Intervention	olaparib tablets (300 mg twice daily)
Control	enzalutamide (160 mg once daily) or abiraterone (1000 mg once daily, plus prednisone at a dose of 5 mg twice daily) (physician's choice)
Outcome(s)	primary endpoint: imaging-based progression-free survival in Cohort A secondary end points: objective response rate, time to pain progression, overall survival (interim analysis), a reduction of at least 50% in the concentration of prostate-specific antigen (PSA), circulating-tumor-cell conversion rate, adverse events (only assessed in the overall cohort)
Results	Cohort A (n=162 olaparib, n=83 control): <u>Median progression-free survival (at data maturity 71%)</u> Olaparib: 7.4 month Control: 3.6 month Hazard Ratio (HR): 0.34 (95% Confidence Interval (CI) 0.25 to 0.47) $p < 0.001$ <u>Median overall survival (interim)</u> Olaparib: 18.5 month Control: 15.1 month Hazard Ratio (HR): 0.64 (95% CI 0.43 to 0.97) $p < 0.02$ <u>Objective response rate</u> Olaparib: 28/84 patients (33%)

de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2020;382(22):2091-102.	
	<p>Control: 1/43 patients (2%) Odds Ratio: 20.86 (95% CI, <u>4.18 to 379.18</u>) p<0.001</p> <p><u>Median time to pain progression</u> in favor of olaparib (HR 0.44 (95% CI, 0.22 to 0.91), p= 0.02)</p> <p>Overall population (Cohort A+B, n=256 olaparib, n=131 control): <u>Median progression-free survival</u> Olaparib: 5.8 month Control: 3.5 month HR: 0.49 (95% CI 0.38 to 0.63) p<0.001</p> <p><u>Objective response rate (among selected patients)</u> Olaparib: 30/<u>138</u> patients (22%) Control: 3/<u>67</u> patients (2%) Odds Ratio: 5.93 (95% CI, 2.01 to 25.40)</p> <p><u>pain progression at 6 months</u> in favor of olaparib: HR: 0.64 (95% CI not reported)</p> <p><u>Median overall survival (interim, at data maturity 41%)</u> Olaparib: 17.5 month Control: 14.3 month HR: 0.67 (95% CI 0.49 to 0.93)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Among patients in the control group with independent review-confirmed imaging-based progression, 82% crossed over to olaparib treatment. <p><u>Adverse events: werden nur zusammen, nicht getrennt nach Kohorte, berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interruption of intervention due to adverse event: <u>olaparib 45%</u>, control 18% • Discontinuation of intervention due to adverse event: <u>olaparib 18%</u>, control 8% • Death due to adverse event: olaparib 4%, control 4%
Comments	<ul style="list-style-type: none"> • Open label, but blinded independent central review for some of the endpoints • At the time of PFS analyses, 10 patients (4%) in the olaparib group and 8 (6%) in the control group had withdrawn consent, and their data were censored • Selective outcome reporting possible • Strong and diverse influence of pharmaceutical industries in all study aspects

Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2020.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/
Assessment (Cochrane Risk of bias Tool Bewertung)	high
Design	(see above)
Population	(see above) (see above)
Intervention	(see above)
Control	(see above)
Outcome(s)	Overall survival in cohort A time from randomization to a second progression (after a first event) or death adverse events
Results	<p>Cohort A (n=162 olaparib, n=83 control)</p> <p><u>Median duration of overall survival</u> Olaparib: 19.1 month (95% CI 17.4-23.4) Control: 14.7 month (95% CI 11.9-18.8) HR 0.69 (95% CI 0.50 to 0.97) p=0.02</p> <p><u>Sensitivity analysis (adjusted for crossover from control therapy to olaparib)</u> HR 0.42 (95% CI 0.19 to 0.91)</p> <p><u>Time to second progression or death</u> Olaparib: 15.5 month Control: 10.6 month HR 0.64 (95% CI 0.45-0.93)</p> <p>Cohort B (n=94 olaparib, n=48 control)</p> <p><u>Median duration of overall survival</u> Olaparib: 14.1 month (95% CI 11.1-15.9) Control: 11.5 month (95% CI 8.2-17.1) HR 0.96 (95% CI 0.63 to 1.49)</p> <p><u>Sensitivity analysis (adjusted for crossover from control therapy to olaparib)</u> HR 0.83 (95% CI 0.11 to 5.98)</p> <p><u>Time to second progression or death</u></p>

Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2020.

	<p>Olaparib: 9.9 month Control: 7.9 month HR 0.77 (95% CI 0.50-1.21)</p>
	<p>Overall population (Cohort A+B, n=256 olaparib, n=131 control))</p> <p><u>Median duration of overall survival</u></p> <p>Olaparib: 17.3 month (95% CI 15.5-18.6) Control: 14.0 month (95% CI 11.5-17.1) HR 0.79 (95% CI 0.61 to 1.03)</p> <p><u>Sensitivity analysis (adjusted for crossover from control therapy to olaparib)</u></p> <p>HR 0.55 (95% CI 0.29 to 1.06)</p> <p><u>Time to second progression or death</u></p> <p>Olaparib: 13.4 month Control: 9.7 month HR 0.68 (95% CI 0.51-0.90)</p> <p><u>adverse events</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Any serious adverse event: olaparib 37%, control 30% • Interruption of treatment due to adverse event: olaparib 46%, control 19% • Discontinuation of treatment due to adverse event: olaparib 20%, control 8% • Death due to adverse event: olaparib 4%, control 5%
Comments	<ul style="list-style-type: none"> • label, but blinded independent central review for some of the endpoints • The crossover-adjusted analysis included 86 of 131 patients (66%) in the control group who had crossed over to receive olaparib; this subgroup included 83 of 99 patients (84%) who had disease progression and chose to cross over in accordance with the protocol and 3 additional patients who did not meet the crossover eligibility criteria and received olaparib outside of the trial. • Discontinuation of treatment (due to adverse events) is higher in the olaparid and crossed over from control group • Strong and diverse influence of pharmaceutical industries in all study aspects

Domänen	Selection bias		Performance bias	Detection bias	Attrition bias		Reporting bias	Andere
	Randomisierung	Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit			Verblindung der Teilnehmer und Personal	Verblindung der Ergebnisevaluation		
Quellen								
De Bono, 2020	low	unclear nicht berichtet	high open-label	low für PFS, response rate und OS	low 4-6%, ähnlich hoch zwischen den Gruppen, Gründe für Studienabbruch nicht berichtet	low	high Auswahl der Patienten in der Auswertung der response rate unklar. Endpunkte auf Blutanalyse sind im Studienprotokoll vermerkt. Serious adverse events nicht berichtet. Ergebnisse für Kohorte B nicht separat berichtet.	high "AstraZeneca was responsible for overseeing the collection, analysis, and interpretation of the data. All the authors had full access to the data. Merck provided input regarding the interpretation of the data"
Hussain, 2020	low	unclear nicht berichtet	high open-label	low für OS	unclear Anzahl der zensierten Probanden nicht berichtet	low	low	high „Representatives of AstraZeneca designed the trial in collaboration with the trial steering committee and were responsible for overseeing the collection, analysis, and interpretation of the data. All the authors had full access to the data. Merck provided input regarding data interpretation. The manuscript was written with medical writing assistance funded by AstraZeneca and Merck Sharp & Dohme, with critical review and input by the authors.“

1.9.9. Lutetium-177-PSMA-Therapie

Tabellenverzeichnis

Systematische Übersichtsarbeiten

Tabelle 1 Yadav et al. AJR Am J Roentgenol. 2019 177 Lu-PSMA for mCRPC

Tabelle 2 Kim, Kim Clin Nucl Med 2018 177Lu-PSMA-617 in mCRPC

Tabelle 3 von Eyben et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018 177 Lu-PSMA in mCRPC

Tabelle 40 Yadav et al. AJR Am J Roentgenol. 2019 177 Lu-PSMA for mCRPC

<p>Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK et al. Radioligand Therapy With 177 Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2019 Aug;213(2):275-285. doi: 10.2214/AJR.18.20845.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995089/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review (and meta-analysis)
Sources	MEDLINE, Embase, PubMed, and Cochrane Central Register of Controlled Trials, Clinical-Trials.gov, systematic reviews and meta-analyses were used for cross verification (up to August 2018)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - study of PSMA radionuclide therapy; - original article (clinical study or trial); - single arm; - patient number 10 or greater; - pilot results from ongoing clinical trials; - biochemical PSA response; objective response; overall survival (OS); progression-free survival (PFS); and toxicity <p>comment: if multiple articles originating from the same author had greater than 50% overlapping data, the study with the highest number of patients was included</p> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - languages other than English, - short communications, abstracts, letters to the editor, case reports, review articles, - articles on radiochemistry, - preclinical studies, biodistribution, or dosimetry
Outcome(s)	<p>primary: PSA response</p> <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - objective response according to RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), - molecular response according to PERCIST (PET (positron emission tomography (?) Response Criteria in Solid Tumors), - overall survival (OS), - progression-free survival (PFS), - safety
Quality of evidence	<p>quality of the included studies was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale for nonrandomized cohort studies (graded as a star system with a score of 7 or greater for good quality)</p> <p>grade ranging from 7 to 9</p>
Results	<p>n=23 articles were classified as eligible, n=6 were excluded due to overlapping data</p> <p>n=17 studies were included (n=744 patients, range 10-119 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=14 prospective design, n=3 retrospective design - n=15 177Lu-PSMA radioligand therapy (RLT), n=2 177Lu-PSMA-I&T (I&T indicating imaging and therapy), n=1 both interventions - median age 72 years (interquartile range (IQR) 71-73 years) - median baseline PSA level 298.5 ng/mL (IQR, 190.9-348.5 ng/mL) - n=17 included patients who had undergone multiple lines of treatment (median, 3 lines of treatment; range, 1-7), end-stage mCRPC - n=1 study was classified as phase 2 study

Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK et al. Radioligand Therapy With 177 Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2019 Aug;213(2):275-285. doi: 10.2214/AJR.18.20845.

	<p>prostate-specific antigen (PSA) decline: n=16 studies, n=671 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - PSA-decline: n=493 patients (overall 75% (95% confidence interval (CI), 70–79%) - 0.75 (95% CI 0.70–0.79), I²=47.43%, p=0.02 <p>PSA progression: n=12 studies, n=234 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - PSA progression: n= 87 patients (37.1%; 95% CI, 33.9–40.3%) <p>objective response: n=8 studies, n=175 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - partial remission: n=65 (37.2%) patients - stable disease: n=67 (38.3%) patients - progressive disease: n=43 (24.5%) patients <p>molecular response: n=8 studies, n=167 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - partial molecular response: n=74 patients - stable disease: n=39 patients - disease progression: n= 54 patients <p>survival; n=10 studies, n=577 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=189 (32.6%) died <p>overall survival (OS): n=8 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> - median OS was not reached in 2 studies - median OS of the other 6 studies: 13.7 months (IQR, 8–14 months) - pooled proportion: 46% (95% CI, 32–60%), - 0.46 (95% CI 0.32–0.60), I²=85.51% (p=0.000) <p>progression free survival (PFS): n=5 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> - median PFS: 11 months (IQR, 7.6–13.7 months) - pooled proportion: 19% (95% CI, 11–27%) - 0.19 (95% CI 0.11–0.27), I²=61.06%, p=0.04 <p>safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> - various toxicities were reported, - most common: haemoglobin toxicities (n = 14 studies, 23% (IQR, 7–35%) of patients) - leukopenia (n=12 studies, 14.2% (IQR, 8–25%) of patients) - thrombocytopenia (n=12 studies, 15% (IQR, 6–24%) of patients) - nephrotoxicity (n=10 studies, 9.5% (IQR, 0–20%) of patients) - salivary gland toxicities (pain, swelling, and dry mouth) (n=12 studies, 14.5% (IQR, 5.5–33.5%) of patients)
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - eight of 17 studies assessed objective or molecular response - eight of 17 studies assessed data on OS - five of 17 studies assessed PFS - detailed results of the single studies were reported within the publication (Table 3/4) - heterogeneity was reported - all studies were single armed studies (no control group) <p>Articles included in this publication:</p> <p>12. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kurpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with 177Lu-DKFZ-617 PSMA of castration-resistant metastatic prostate cancer: a twocentre study. <i>EJNMMI Res</i> 2015; 5:114</p> <p>13. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with 177Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. <i>Oncotarget</i> 2016; 7:12477–12488</p> <p>14. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. 177Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy. <i>J Nucl Med</i> 2016; 57:1006–1013</p>

Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK et al. Radioligand Therapy With 177 Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2019 Aug;213(2):275-285. doi: 10.2214/AJR.18.20845.

15. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic radioligand therapy with 177Lu labeled prostate specific membrane antigen ligand for imaging and therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol* 2016; 196:382-391
16. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 177Lu-labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016; 57:1170-1176
17. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, et al. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: the Bad Berka experience since 2013. *J Nucl Med* 2016; 57(suppl 3):97S-104S
18. Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, et al. Response and tolerability of a single dose of 177Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multi-center retrospective analysis. *J Nucl Med* 2016; 57:1334-1338
19. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, et al. Radioligand therapy with 177Lu-PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2016; 41:522-528
20. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [177Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44:1448-1454
21. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44:1663-1670
22. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2017; 8:3581-3590
23. Ferdinandus J, Eppard E, Gaertner FC, et al. Predictors of response to radioligand therapy of metastatic castrate-resistant prostate cancer with 177Lu-PSMA-617. *J Nucl Med* 2017; 58:312-319
24. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, et al. PSMA targeted radioligand therapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide: a retrospective analysis of overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45:12-19
25. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, et al. The 68Ga/177Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44:788-800
26. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. 177Lu-DKFZPSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44:81-91
27. Rathke H, Giesel FL, Flechsig P, et al. Repeated 177Lu-labeled PSMA-617 radioligand therapy using treatment activities of up to 9.3 GBq. *J Nucl Med* 2018; 59:459-465
31. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19:825-833

Tabelle 41 Kim, Kim Clin Nucl Med 2018 177Lu-PSMA-617 in mCRPC

<p>Kim YJ, Kim Y. Therapeutic Responses and Survival Effects of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis. Clin Nucl Med. 2018 Oct;43(10):728-734. doi: 10.1097/RLU.0000000000002210.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30059428/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	systematic review (and meta-analysis)
Sources	Medline, Embase, Cochrane Library (conducted on January 2018)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - studies reported the therapeutic response and/or survival outcomes of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in mCRPC patients - PSA decline after the first cycle of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reviews, case reports, synthesis/dosimetry articles
Outcome(s)	<p>prostate specific antigen (PSA) decline after the first cycle of therapy (in comparison with PSA before therapy)</p> <p>overall survival (OS) – Hazard ratio (HR) of OS according to any PSA decline and a greater than 50 % PSA decline after the first cycle of therapy</p>
Quality of evidence	<p>Newcastle-Ottawa-Scale for nonrandomized studies</p> <p>authors documented that, in general, studies met most quality criteria (Score ranged between 7-8)</p>
Results	<p>n=10 studies were included, n=455 patients (range 10-104 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=10 retrospective design - baseline PSA 4.73 – 5910 ng/mL - therapeutic response was assessed after 8 weeks or 2 months after radioligand therapy (n=9 studies), not specified (n=1 study) <p>PSA decline: n=10 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled proportion 68.00% (95% confidence interval (CI) 36.55-72.22%) of patients after the first cycle, I²=28.08%, p=0.1859 - pooled proportion with greater than 50% PSA decline: 34.45% (95% CI 30.14%-38.97%), of patients after the first cycle, I²=9.52%, p=0.3548 <p>survival: n=3 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR (any PSA decline) 0.29 (95% CI 0.21-0.40) after the first cycle, I²=0.00%, p=0.39, n=3 studies - HR (PSA decline >50%), 0.82 (95% CI 0.21-0.40) after the first cycle, I²=32.00%, p=0.36, n=2 studies
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - all included studies were of retrospective design - therapeutic doses and number of therapies were different between the studies - no prospective randomized controlled trial was analyzed <p>Articles included in this study:</p> <p>21 Ahmadzadehfar et al. EJNMMI Res 2015</p> <p>22 Ahmadzadehfar et al. Oncotarget 2016</p> <p>23 Kratochwil et al. J Nucl Med 2016</p> <p>24 Rahbar et al. J Nucl Med 2016</p>

Kim YJ, Kim Y. Therapeutic Responses and Survival Effects of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis. Clin Nucl Med. 2018 Oct;43(10):728-734. doi: 10.1097/RLU.0000000000002210.

25 Rahbar et al. Clin Nucl Med 2016

26 Ahmadzadehfar et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017

27 Bräuer et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017

28 Ferdinandus et al. J Nucl Med 2017

29 Rahbar et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018

30 Rathke et al. J Nucl Med. 2018

Tabelle 42 von Eyben et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018 177 Lu-PSMA in mCRPC

von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T et al. Third-line treatment and 177 Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Mar;45(3):496-508. doi: 10.1007/s00259-017-3895-x.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29247284/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	systematic review (and meta-analysis)
Sources	PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov (articles published until September 2017)
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> - original research articles - ≥10 patients - patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) - 177Lu-PSMA RLT (radioligand therapy) or third-line treatment Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> - articles that reported only biodistribution or dosimetry - articles that used therapy with radioligands other than 177Lu-PSMA
Outcome(s)	frequency of best prostate specific antigen (PSA) decline of ≥50% frequency of objective response overall survival
Quality of evidence	-
Results	n=12 articles (n=669 patients) of 177Lu-PSMA <ul style="list-style-type: none"> - mean/median age 70 years (interquartile range (IQR) 69-71 years) - mean/median pre-treatment PSA 130 ng/mL (IQR 77-306 ng/mL) - n=10 articles reported patients with end-stage mCRPC, n=2 articles with heterogeneous groups - n=9 articles: 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy (RLT), - n=2 articles: 177Lu-J591, - n=1 article: 177Lu-PSMA I&T n=16 articles of third-line treatment (n=1338 patients) <ul style="list-style-type: none"> - retrospective cohort studies - median/mean age at diagnosis 70 years (IQR 69-71 years) - median/mean pre-treatment PSA 130 ng/ml (IQR 77-306 ng/ml) - docetaxel was the first systemic treatment - patients with failure to respond docetaxel were treated with abiraterone, enzalutamide, and cabazitaxel PSA decline ≥ 50%: <ul style="list-style-type: none"> - overall 1687 of 2007 (84% of the patients) - for 177Lu-PSMA (n=12 studies): <ul style="list-style-type: none"> o 44% (95% confidence interval (CI) 31-51%) of the patients o 0.44 (0.31-0.51) I2 = 90.69%, p = 0.00 - for third-line drugs: <ul style="list-style-type: none"> o 21% (95% CI 16-27%) of the patients (n=16 studies) o 0.22 (95% CI 0.18, 0.27) I2 = 70.04%, p = 0.00 o 4% with abiraterone, o 20% with enzalutamide, o 29% with cabazitaxel

von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T et al. Third-line treatment and 177 Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Mar;45(3):496-508. doi: 10.1007/s00259-017-3895-x.

	<p>objective remission:</p> <ul style="list-style-type: none"> - for 177Lu-PSMA: median 29% (IQR 8–36%) of the patients (n=6 studies) - for third-line treatment: median 15% (IQR 13–20%) <p>overall survival:</p> <ul style="list-style-type: none"> - for 177Lu-PSMA: median 14 months (n=6 studies) - for third-line treatment: median 11 months (range 7–20 months) <p>adverse events:</p> <ul style="list-style-type: none"> - thrombocytopenia - xerostomia
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - the review was registered in PROSPERO (CRD42017067743) - no head-to head comparisons - authors reported the absence of randomized trials <p>Articles included in this study:</p> <p>30. Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Phase I trial of 177lutetiumlabeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. <i>J Clin Oncol</i>. 2005;23:4591–601.</p> <p>31. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, Vallabhajosula S, Christos P, Akhtar NH, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Clin Cancer Res</i>. 2013;19:5182–91.</p> <p>32. Heck MM, Retz M, D’Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T, et al. Systemic Radioligand therapy with (177)Lu labeled prostate specific membrane antigen ligand for imaging and therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. <i>J Urol</i>. 2016;196:382–91.</p> <p>33. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benesova M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 177Lu-labeled PSMA-617. <i>J Nucl Med</i>. 2016;57:1170–6.</p> <p>34. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, Niepsch K, Sayeg M, Leshch Y, et al. PSMA-based Radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: the Bad Berka experience since 2013. <i>J Nucl Med</i>. 2016;57:97S–104S.</p> <p>35. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, Fimmers R, Kurpig S, Eppard E, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [177Lu]Lu-PSMA-617. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>. 2017;44:1448–54.</p> <p>36. Brauer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ, Schafers M, Bogemann M, et al. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>. 2017;44:1663–70.</p> <p>37. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, Delker A, Boning G, Gildehaus FJ, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Oncotarget</i>. 2017;8:3581–90.</p> <p>38. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schafers M, Essler M, et al. German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. <i>J Nucl Med</i>. 2017;58:85–90.</p>

von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T et al. Third-line treatment and 177 Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Mar;45(3):496-508. doi: 10.1007/s00259-017-3895-x.

39. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, Eveslage M, Schafers M, Essler M, et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:12-9.

40. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, Fink K, Bektic J, Gruber L, et al. The 68Ga/177Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:788-800.

41. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, et al. 177Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:81-91.

1.9.10. Radium-223

Tabellenverzeichnis

Systematische Übersichtsarbeiten

Tabelle 1 Poorthuis et al. BJU Int. 2017. Chemotherapy-naive patients with mCRPC

Tabelle 2 Tunio et al. Drug Des Devel Ther. 2015. Radiopharmaceuticals in mCRPC (bone metastasis)

Einzelstudien

Tabelle 3 Smith et al. Lancet Oncol. 2019. Addition of radium-223 to abiraterone (mCRPC, ERA 223)

Tabelle 4 Matsubara et al. Int J Clin Oncol. 2020. Addition of radium-223 to abiraterone (mCRPC, ERA 223), Japan

Tabelle 5 Parker et al. Eur Urol. 2018. Three-year safety of radium-223 in mCRPC (AL-SYMPCA)

Tabelle 6 Vogelzang et al. Clin Genitourin Cancer. 2017. Hematologic safety of radium-223 in mCRPC (ALSYMPCA)

Tabelle 7 Parker et al. Eur Urol. 2016. Subgroup analysis, patients with/without opioid use (ALSYMPCA)

Tabelle 43 Poorthuis et al. BJU Int. 2017. Chemotherapy-naive patients with mCRPC

<p>Poorthuis M, Vernooij RWM, Moorselaar RJA, de Reijke TM. First-line Non-Cytotoxic Therapy in Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of 10 Randomised Clinical Trials. BJU Int. 2017 Jun;119(6):831-845. doi: 10.1111/bju.13764.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063195/
AMSTAR 2 rating	moderate
Design	systematic review
Sources	three databases (MEDLINE, EMBASE, Cochrane libraries) (from 2007 to March 2016)
Selection criteria	<p>publications of randomised clinical trials, peer-reviewed, written in English or Dutch</p> <p>comparing first-line treatment in chemotherapy-naive patients with metastatic PCa (abiraterone, enzalutamide, 223radium, sipuleucel-T, orteronel, or classic androgen receptor-blocker therapy, with placebo, prednisone, or each other)</p> <p>quantitative evaluation of progression-free survival (PFS); overall survival (OS), quality of life (QoL), or adverse events (AE)</p>
Outcome(s)	<p>Primary outcome: OS and PFS</p> <p>Secondary outcome: QoL (Functional Assessment of Cancer Therapy for patients with Prostate cancer (FACT-P) questionnaire or the EuroQoL-5D (EQ-5D) questionnaire)</p>
Quality of evidence	<p>Risk of bias Tool (to assess individual studies), Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system (to grade quality of evidence)</p> <p>for radium-223:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OS and QoL in ALSYMPCA: graded as high quality of evidence - OS in the phase II study and AEs in ALSYMPCA: downgraded to moderate quality of evidence (few patients, confidence interval includes two different directions) - AEs and serious AEs in the phase II study: downgraded to a low quality of evidence (few patients, no blinding after 12 months)
Results	<p>10 studies (with 25 published articles) were included</p> <p>2 studies (7 published articles – see below) compared radium-223 with placebo (phase III study (a) – 5 articles and phase II study (b) – 2 articles)</p> <p>(a) ALSYMPCA, RCT, NCT00699751</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=921, n(I)=614 vs. n(C)=307 (patients with two or more bone metastases and no known visceral metastases), - 57 % (n=526, n(I)=352, n(C)=174) with previous docetaxel use, and docetaxel-naive patients considered unfit for docetaxel - intervention: six injections of radium-223 (50 kBq/kg every 4 weeks;) vs. placebo - planned follow-up: 36 months - median age (I) 71 (49-90) years vs. (C) 71 (44-94) years - median PSA level (I) 146 ng/mL vs. (C) 173 ng/mL (median PSA level of included patients without previous docetaxel use was 88 (4–5837) vs. 98 (2–2210) µg/L - sites of metastases ≥2 bone: (I) 614 (100%) vs. (C) 307 (100%), Visceral: 0 (0%) <p>(b) phase II study, RCT, NCT00459654</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=64, n(I)=33 vs. n(C)=31 (chemotherapy-naive patients with multiple bone metastases or one painful lesion with two consecutive rising amounts of PSA) - patients with chemotherapy during the past 6 weeks were excluded - intervention: four injections of radium-223 (50 kBq/kg every 4 weeks) vs. placebo - follow-up 18 to 24 months - median age (I) 73 (57–88) vs. (C) 72 (60–84) - median PSA level (I) 167 ng/mL vs. (C) 233 ng/mL (Two consecutive rising amounts of serum PSA was one of the inclusion criteria) - sites of bone metastases n=64 (100%)

Poorthuis M, Vernooij RWM, Moorselaar RJA, de Reijke TM. First-line Non-Cytotoxic Therapy in Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of 10 Randomised Clinical Trials. <i>BJU Int.</i> 2017 Jun;119(6):831-845. doi: 10.1111/bju.13764.		
outcome	(a) phase III	(b) phase II
OS	<p>radium-223: median 16.1 (13.9-17.8) months placebo: median 11.5 (9.5-14.1) months</p> <p>HR 0.69 (0.52-0.92) → subgroup of patients without previous docetaxel use (unsuitable for/declined) (n=474)</p> <p>graded as high quality of evidence</p>	<p>at 24 months: radium-223: 10/33 (30%) placebo: 4/31 (13%) HR 0.48 (0.26-0.88)</p> <p>graded as moderate quality of evidence</p>
PFS	not reported	not reported
QoL	<p>FACT-P improvement at week 24, ITT radium-223: 57/314 (18,2 %) placebo: 10/120 (8,3%) RR* 2.18 (1.15-4.12)</p> <p>EQ-5D: meaningful improvement at week 24 (ITT) radium-223: 75/343 (21.9%) placebo: 20/131 (15.3 %) RR* 1.43 (0.91-2.25) * self-estimated risk ratio</p> <p>graded as high quality of evidence</p>	not reported
AEs	<p>grade ≥ 3 AEs radium-223: 145/253 (57.3%) placebo: 77/130 (59.2%) self-estimated RR 0.97 (0.81-1.16)</p> <p>graded as moderate quality of evidence</p>	<p>Haematological grade 3-4 AE: Radium-223: 3/33 (9.1%) placebo: 2/31 (6.5%) self-estimated RR 1.29 (0.23-7.24)</p> <p>Serious AEs: Radium-223: 8/33 (24.2%) placebo: 14/31 (45.2%) self-estimated RR 0.52 (0.25-1.06)</p> <p>graded as low quality of evidence</p>
Comments	<p>a funnel plot was planned, but authors argue that this was not possible due to the few studies included (publication bias was not addressed)</p> <p>for ALSYMPCA (a) the documented HR related to OS has to be interpreted with caution (the power is unproven, as the trial was not designed to compare radium-223 with placebo within this specific subgroup)</p> <p>similarly, a significant effect in the phase II study of Nilsson et al. (b) was found (HR of 0.48 (95% CI 0.26-0.88)); a meta-analyse of these data could not be performed, as the study did not provide values of variance (e.g. SD or 95% CI)</p> <p>both included studies reported data on AEs, but authors could not pool the data, due to the difference in the definition of measuring AEs</p> <p>Articles included in this study:</p> <p>(a) Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. <i>N Engl J Med</i> 2013; 369: 213-23</p>	

Poorthuis M, Vernooij RWM, Moorselaar RJA, de Reijke TM. First-line Non-Cytotoxic Therapy in Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of 10 Randomised Clinical Trials. *BJU Int.* 2017 Jun;119(6):831-845. doi: 10.1111/bju.13764.

Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM et al. 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; 15: 1397-406

Sartor O, Coleman R, Nilsson S et al. 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; 15: 738-46

Nome R, Hernes E, Bogsrud TV, Bjørø T, Fossa SD. Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. *Scand J Urol* 2015; 49: 211-7

Nilsson S, Cislo P, Sartor O et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016; 27: 868-74

(b) Nilsson S, Franzen L, Parker C et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 587-94

Nilsson S, Franzen L, Parker C et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 20-6

Tabelle 44 Tunio et al. Drug Des Devel Ther. 2015. Radiopharmaceuticals in mCRPC (bone metastasis)

Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, Bayoum Y. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther. 2015 Sep 21;9:5291-9. doi: 10.2147/DDDT.S87304.					
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451085/				
AMSTAR 2 rating	low				
Design	Systematic review and meta-analysis				
Sources	four databases (MEDLINE, CANCELIT, EMBASE, Cochrane Library)				
Selection criteria	<p>randomised controlled trials (complete) or retrospective (controlled), reviews comparing radiopharmaceuticals (strontium-89, samarium-153, rhenium-186, and radium-223) with placebo or radiation therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with confirmed bone metastasis</p> <p>patients received radiopharmaceuticals as part of bone pain management</p> <p>studies that included patients with other primary malignancies were excluded</p>				
Outcome(s)	reductions in pain intensity and symptomatic skeletal event (SSE), functional mobility and quality of life (QoL), overall survival (OS), toxicity profile				
Quality of evidence	<p>Cochrane's risk of bias tool</p> <p>4 RCTs were rated with a high risk of bias, 2 RCTs with a low risk of bias and 2 RCTs were classified as unclear</p>				
Results	<p>8 studies with a total of 1,877 patients were included (published between 1988 - 2013)</p> <p>1 study (2 publications) investigated radium-223 vs. standard of care (local radiation therapy, corticosteroids, antiandrogens, ketoconazole, or estrogen), classified as low risk of bias</p> <p>ALSYMPCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=921 (n(I)=614 vs. n(C)=307) - multicenter/UK, Norway, Sweden, Germany, USA, Poland, Czech Republic, Brazil, Slovakia - intervention: radium-223 50 kBq/kg q 4 weeks × six injections - control: best standard care (bsc) - primary outcome: OS - secondary outcomes: symptomatic skeletal event, alkaline phosphatase response, efficacy, safety, QoL - follow-up 36 months - inclusion criteria: CRPC, symptomatic skeletal metastasis, prostate specific antigen (PSA) >5 ng/mL, Eastern cooperative Oncology group (ECOG) 0-2 - exclusion criteria: previous hemibody radiation therapy, previous radiopharmaceuticals within 12 weeks, chemotherapy within 4 weeks, blood transfusion or erythropoietin within 4 weeks, lymph node <3 cm, visceral metastasis, and spinal cord compression - mean age: 71 (44-94) years - number of skeletal metastasis (n): 1. <6 (138), 2. 6-20 (409), 3. >20 (84) - previous treatment (n): medical or surgical endocrine therapy, docetaxel (526), bisphosphonates (374), and radiation therapy (147) - definition of SSE: "First use of to relieve skeletal symptoms, new symptomatic pathological bone fractures, SCC, or tumor-related orthopedic surgery" <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">outcome</th> <th>ALSYMPCA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS</td> <td>radium-223 (191/614) vs. bsc (123/307), OR 0.68 (0.51-0.90)*</td> </tr> </tbody> </table>	outcome	ALSYMPCA	OS	radium-223 (191/614) vs. bsc (123/307), OR 0.68 (0.51-0.90)*
outcome	ALSYMPCA				
OS	radium-223 (191/614) vs. bsc (123/307), OR 0.68 (0.51-0.90)*				

Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, Bayoum Y. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther. 2015 Sep 21;9:5291-9. doi: 10.2147/DDDT.S87304.

	pain intensity and SSE	radium-223 (168/614) vs. bsc (111/307), OR 0.67 (0.50-0.89)*
	QoL	radium-223 (202/614) vs. bsc (116/307), OR 0.81 (0.61-1.07)*
	grade 3/4 acute toxic events	n (%) radium-223, OR (95% confidence interval), I ² , p-value thrombocytopenia 39 (6.4), OR 2.91 (1.28-6.58), I ² 36.0, p=0.65 anemia 76 (12.4), OR 0.94 (0.63-1.42), I ² 50.0, p=0.08 leucopenia 13 (2.2), OR 1.31 (0.46-3.70), I ² 67.3, p=0.09 infection 7 (1.2), OR 0.70 (0.22-2.21), I ² 81.3, p=0.06 pain flare 125 (20.4), OR 0.76 (0.55-1.06), I ² 79, p=0.15 spinal cord compression 21 (3.4), OR 0.24 (0.14-0.41), I ² 50.5, p=0.05 nausea/vomiting 20 (3.3), OR 0.76 (0.37-1.55), I ² 65.2, p=0.61 diarrhea 9 (1.5), OR 0.90 (0.30-2.7), I ² 73.3, p=0.33
	* (n events/n total), Odds ratio (Mantel-Haenszel), fixed, (95% confidence interval)	
Comments	the funnel plot shows no significant publication bias Articles included in this study: Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213-223. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. 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;15(7):738-746.	

Tabelle 45 Smith et al. Lancet Oncol. 2019. Addition of radium-223 to abiraterone (mCRPC, ERA 223)

<p>Smith M, Parker C, Saad, F, Miller K; Tombal B, Ng QS et al. (2019): Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223). A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Mar;20(3):408-419. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: unclear</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: unclear ITT-analysis: unclear</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high comment: the study funder had roles in study design, data collection, data analysis, and data interpretation, and writing of the report</p>
Design	randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial ERA 223, NCT02043678
Population	<p>ITT: n=806 (n(I)=401 vs. n(C)=405) (enrolled between March 2014 and Aug 2016) median age (I) 71 (65-77) vs (C) 71 (66-77) Gleason score at diagnosis n (%) I vs. C: <8 149 (35) vs. 154 (38) ≥8 246 (61) vs. 233 (58) missing 15 (4) vs. 18 (4)</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medically or surgically castrated patients aged ≥18 years - histologically confirmed, progressive, asymptomatic or mildly symptomatic, castration-resistant adenocarcinoma of the prostate (mCRPC) - at least two bone metastases on bone scan - no known visceral or brain metastasis - blood testosterone concentration < 50 ng/dL (1.7 nmol/L) - patients not undergone orchiectomy had to have received luteinizing-hormone-releasing hormone agonists or antagonists for at least 4 weeks before randomization (continue throughout the study) - patients received anti-androgen had to have shown PSA progression after discontinuation of the anti-androgen before enrolment - ECOG performance status of 0 or 1, life expectancy of at least 6 months, adequate haematological, renal, and liver function <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - previous treatment with cytotoxic chemotherapy for CRPC or abiraterone+prednisone/prednisolone - uncontrolled hypertension or clinically significant heart disease - previous hemibody external radiotherapy
Intervention	radium-223 dichloride (six intravenous injections at a dose of 55 kBq/kg, interval of 4 weeks) in combination with abiraterone + prednisone/prednisolone
Control	abiraterone + prednisone/prednisolone + placebo

Smith M, Parker C, Saad, F, Miller K; Tombal B, Ng QS et al. (2019): Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223). A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Mar;20(3):408-419. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X.																																									
Outcome(s)	<p>primary: symptomatic skeletal event-free survival (defined as the time from randomization to first symptomatic skeletal event or death from any cause)</p> <p>secondary: overall survival (OS), time to opiate use for cancer (OuC), to cytotoxic chemotherapy (CC), to radiological-progression-free survival (rPFS), to pain, and safety</p>																																								
Results	<p>ITT n=806 (n(I)=401 vs. n(C)=405) safety population n(I)=392 vs. n(C)=394 (results see also Table 5 within the publication) study was unblinded prematurely by Nov 2017 median follow-up: 21.2 months (IQR 17.0-25.8) vs. for primary outcome death n(%): (I) 155 (39) of 401 patients vs. (C) 141 (35) of 405 patients (cutoff Feb 2018)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>outcome</th> <th>ERA 223 ITT (I vs. C)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">primary:</td> </tr> <tr> <td>SSE-free survival (months)</td> <td>22.3 (20.4-24.8) vs. 26.0 (21.8-28.3), HR 1.122 (0.917-1.374)*</td> </tr> <tr> <td></td> <td>patients with at least one SSE or death (n (%)): 196 (49) vs. 190 (47)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">secondary:</td> </tr> <tr> <td>OS (months)</td> <td>30.7 (25.8-ne) vs. 33.3 (30.2-41.1), HR 1.195 (0.950-1.505)</td> </tr> <tr> <td>rPFS (months)</td> <td>11.2 (9.1-11.8) vs. 12.4 (10.8-14.5), HR 1.152 (0.960-1.383)</td> </tr> <tr> <td>central review</td> <td>11.2 (9.1-11.8) vs. 12.4 (10.8-14.5), HR 1.152 (0.960-1.383)</td> </tr> <tr> <td>investigator review</td> <td>20.0 (16.4-22.3) vs. 19.2 (16.6-22.8), HR 0.971 (0.784-1.201)</td> </tr> <tr> <td>CC (months)</td> <td>29.5 (26.5-35.7) vs. 28.5 (23.7-ne), HR 1.033 (0.816-1.308)</td> </tr> <tr> <td>OuC (months)</td> <td>19.0 (14.4-23.2) vs. 22.6 (18.0-25.7), HR 1.126 (0.921-1.378)</td> </tr> <tr> <td>AE n (%)</td> <td>381 (97) vs. 386 (98)</td> </tr> <tr> <td>grade 3-4</td> <td>219 (56) vs. 206 (52) (most common: hypertension 43 (11), 52 (13))</td> </tr> <tr> <td>grade 5</td> <td>26 (7) vs. 20 (5)</td> </tr> <tr> <td>any serious</td> <td>160 (41) vs. 155 (39)**</td> </tr> <tr> <td>due to dose,</td> <td>141 (36) vs. 123 (31)</td> </tr> <tr> <td>to discontinuation:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ra-223 or placebo</td> <td>14 (4) vs. 13 (3)</td> </tr> <tr> <td>abiraterone</td> <td>57 (15) vs. 47 (12)</td> </tr> <tr> <td>prednisone/-olone</td> <td>55 (14) vs. 47 (12)</td> </tr> </tbody> </table> <p>AE=adverse event, ne= not estimated, values: median (95% confidence interval (CI)) *Hazard ratio (95% CI; two-sided p value) **n(I) vs. n(C): urinary tract infection 14 vs. 9, back pain 8 vs. 10, pneumonia 8 vs. 10, traumatic fracture 11 vs. 3, treatment-related deaths 2 (acute myocardial infarction and interstitial lung disease) vs. 1 (arrhythmia)</p>	outcome	ERA 223 ITT (I vs. C)	primary:		SSE-free survival (months)	22.3 (20.4-24.8) vs. 26.0 (21.8-28.3), HR 1.122 (0.917-1.374)*		patients with at least one SSE or death (n (%)): 196 (49) vs. 190 (47)	secondary:		OS (months)	30.7 (25.8-ne) vs. 33.3 (30.2-41.1), HR 1.195 (0.950-1.505)	rPFS (months)	11.2 (9.1-11.8) vs. 12.4 (10.8-14.5), HR 1.152 (0.960-1.383)	central review	11.2 (9.1-11.8) vs. 12.4 (10.8-14.5), HR 1.152 (0.960-1.383)	investigator review	20.0 (16.4-22.3) vs. 19.2 (16.6-22.8), HR 0.971 (0.784-1.201)	CC (months)	29.5 (26.5-35.7) vs. 28.5 (23.7-ne), HR 1.033 (0.816-1.308)	OuC (months)	19.0 (14.4-23.2) vs. 22.6 (18.0-25.7), HR 1.126 (0.921-1.378)	AE n (%)	381 (97) vs. 386 (98)	grade 3-4	219 (56) vs. 206 (52) (most common: hypertension 43 (11), 52 (13))	grade 5	26 (7) vs. 20 (5)	any serious	160 (41) vs. 155 (39)**	due to dose,	141 (36) vs. 123 (31)	to discontinuation:		ra-223 or placebo	14 (4) vs. 13 (3)	abiraterone	57 (15) vs. 47 (12)	prednisone/-olone	55 (14) vs. 47 (12)
outcome	ERA 223 ITT (I vs. C)																																								
primary:																																									
SSE-free survival (months)	22.3 (20.4-24.8) vs. 26.0 (21.8-28.3), HR 1.122 (0.917-1.374)*																																								
	patients with at least one SSE or death (n (%)): 196 (49) vs. 190 (47)																																								
secondary:																																									
OS (months)	30.7 (25.8-ne) vs. 33.3 (30.2-41.1), HR 1.195 (0.950-1.505)																																								
rPFS (months)	11.2 (9.1-11.8) vs. 12.4 (10.8-14.5), HR 1.152 (0.960-1.383)																																								
central review	11.2 (9.1-11.8) vs. 12.4 (10.8-14.5), HR 1.152 (0.960-1.383)																																								
investigator review	20.0 (16.4-22.3) vs. 19.2 (16.6-22.8), HR 0.971 (0.784-1.201)																																								
CC (months)	29.5 (26.5-35.7) vs. 28.5 (23.7-ne), HR 1.033 (0.816-1.308)																																								
OuC (months)	19.0 (14.4-23.2) vs. 22.6 (18.0-25.7), HR 1.126 (0.921-1.378)																																								
AE n (%)	381 (97) vs. 386 (98)																																								
grade 3-4	219 (56) vs. 206 (52) (most common: hypertension 43 (11), 52 (13))																																								
grade 5	26 (7) vs. 20 (5)																																								
any serious	160 (41) vs. 155 (39)**																																								
due to dose,	141 (36) vs. 123 (31)																																								
to discontinuation:																																									
ra-223 or placebo	14 (4) vs. 13 (3)																																								
abiraterone	57 (15) vs. 47 (12)																																								
prednisone/-olone	55 (14) vs. 47 (12)																																								
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - patients who did not receive study drug: 11 (I) and 9 (C) - patients who stopped treatment after at least one dose: 304 (I) and 291 (C) (e.g. 53 (I) and 45 (C) for protocol-driven decisions, 11 (I) and 12 (C) withdrew, 1 lost to follow-up, respectively) - patients with ongoing treatment: 88 (I) and 103 (C) - authors report that the greatest difference in AE between groups was in the incidence of any fractures (103 (26%) of 392 patients for radium-223 and 38 (10%) of 394 patients in the placebo group (Table 5 within the publication)) 																																								

Tabelle 46 Matsubara et al. Int J Clin Oncol. 2020. Addition of radium-223 to abiraterone (mCRPC, ERA 223), Japan

<p>Matsubara N, Kimura G, Uemura H, Uemura H, Nakamura M, Nagamori S et al. (2020): A randomized, double-blind, comparison of radium-223 and placebo, in combination with abiraterone acetate and prednisolone, in castration-resistant metastatic prostate cancer. Subgroup analysis of Japanese patients in the ERA 223 study. Int J Clin Oncol. 2020 Apr;25(4):720-731. doi: 10.1007/s10147-019-01589-6.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31823152/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: unclear</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: unclear ITT-analysis: unclear</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high comment: the study funder had roles in study design, data collection, data analysis, and data interpretation, and writing of the report</p>
Design	randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial ERA 223, NCT02043678, post hoc analysis of the subgroup of Japanese patients
Population	<p>ITT: n=806 (n(I)=401 vs. n(C)=405) (enrolled between March 2014 and Aug 2016) Japan: n=114 (14%) (n(I)=57 vs. n(C)=57))</p> <ul style="list-style-type: none"> - n(I)=1 vs. n(C)=2 did not receive study treatment - safety population n(I)=56 vs. n(C)=55 (results see Table 3 within the publication) - median age (I) 73.0 (44-92) vs (C) 73.0 (51-90) - Gleason score at diagnosis n (%) I vs. C: <ul style="list-style-type: none"> o <8 8 (14.0) vs. 11 (19.3) o ≥8 49 (86.0) vs. 44 (77.2) o missing 0 vs. 2 (3.5) - concurrent use of denosumab or bisphosphonates n(%): 32 (56.1) vs. 37 (64.9) <p>Inclusion criteria: see Smith et al. Lancet Oncol. 2019. Exclusion criteria: see Smith et al. Lancet Oncol. 2019.</p>
Intervention	radium-223 dichloride (six intravenous injections at a dose of 55 kBq/kg, interval of 4 weeks) in combination with abiraterone + prednisone/prednisolone
Control	abiraterone + prednisone/prednisolone + placebo
Outcome(s)	<p>primary: symptomatic skeletal event-free survival (defined as the time from randomization to first symptomatic skeletal event or death from any cause)</p> <p>secondary: overall survival (OS), time to opiate use for cancer (OuC), to cytotoxic chemotherapy (CC), to radiological-progression-free survival (rPFS), to pain, and safety</p>
Results	<p>study was unblinded prematurely by Nov 2017</p> <p>primary endpoint analysis: protocol treatment had been terminated in (I) 86% (48/56) and (C) 71% (39/55) of patients</p> <p>most patients completed the 6 planned injections (radium-223 or placebo): 84% vs. 91%</p> <p>deaths (I) n=18 (32%) vs. (C) n=20 (36%), common cause was disease progression</p>

Matsubara N, Kimura G, Uemura H, Uemura H, Nakamura M, Nagamori S et al. (2020): A randomized, double-blind, comparison of radium-223 and placebo, in combination with abiraterone acetate and prednisolone, in castration-resistant metastatic prostate cancer. Subgroup analysis of Japanese patients in the ERA 223 study. Int J Clin Oncol. 2020 Apr;25(4):720-731. doi: 10.1007/s10147-019-01589-6.

outcome	ERA 223 ITT (I vs. C) in the Japanese subgroup n=114 (57 vs. 57)
primary:	
SSE-free survival (months)	25.5 (20.6-ne) vs. 28.7 (19.7-ne), HR 0.907 (0.501-1.642)
	patients with at least one SSE or death (n (%)): 21 (36.8) vs. 23 (40.4)
secondary:	
OS (months)	ne (20.7-ne) vs. 30.3 (24.5-40.9), HR 1.154 (0.610-2.182)
rPFS (months) central review	9.2 vs. 15.0, HR 1.632 (1.014-2.628)
CC (months)	ne vs. 29.4, HR 1.114 (0.561-2.211)
OuC (months)	ne vs. 22.6, HR 0.988 (0.569-1.716)
AE n (%)	55 (98.2) vs. 55 (100)
grade 3-4	34 (60.7) vs. 37 (67.3)
grade 5	4 (7.1) vs. 3 (5.5)
any serious	22 (39.3) vs. 27 (49.1)
to discontinuation:	
ra-223 or placebo	6 (10.7) vs. 4 (7.3)
abiraterone	18 (32.1) vs. 10 (18.2)
prednisone/-olone	18 (32.1) vs. 10 (18.2)
AE=adverse event, ne= not estimated, values: median (95% confidence interval (CI)), Hazard ratio (95% CI; two-sided p value)	
<ul style="list-style-type: none"> - incidence of any fracture: (21.4%) vs. (9.1%) - incidence of hepatic abnormalities (ALT, AST): (55.4%, 51.8%) vs. (41.8%, 40.0%) - incidence of grade 3-4 hepatic abnormalities: (20%) - incidence of anemia grad 3: (8.9%) vs. (1.8%) - decreased platelet count: (10.7%) vs. (1.8%) - incidence or peripheral edema: (5,4%) vs. (23.6%) 	
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - authors documented, that after the study was unblinded prematurely in 2017 due to the observation of more fractures and deaths in the radium-223 arm, the study protocol was revised to allow initiation of bone health agents (bisphosphonates or denosumab) and to require bone fractures and bone-associated adverse events

Tabelle 47 Parker et al. Eur Urol. 2018. Three-year safety of radium-223 in mCRPC (ALSYMPCA)

<p>Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D et al. (2018): Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alphasradium in Symptomatic Prostate Cancer Trial. Eur Urol. 2018 Mar;73(3):427-435. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.021.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705540/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: low</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: unclear ITT-Analyse: unclear</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high comment: the study was designed, conducted, and analyzed by employees of the sponsors, in collaboration with the investigator</p>
Design	randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study ALSYMPCA, NCT00699751, Parker N Engl J Med 2013, Sartor Lancet Oncol 2014* long-term safety follow-up after 3 years
Population	<p>ALSYMPCA, n=921, n(I)=614 vs. n(C)=307 safety population n(I)=600, n(C)=301</p> <p>patients completed 3 years follow-up n(I)=48 (12%), n(C)=12 (7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - long-term safety follow-up period started 12 weeks after the last study-drug injection (end of treatment) and continued until 3 years - during follow-up, patients were evaluated every 2 months for 6 months, then every 4 months for up to 3 years <p>Inclusion criteria: (see also Parker N Engl J Med 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> - symptomatic and progressing CRPC and ≥ 2 bone metastases - no visceral metastases - Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≤ 2 - life expectancy ≥ 6 months - adequate baseline hematologic, renal, and liver functions - patients either had previous docetaxel treatment or were unsuitable for or declined docetaxel <p>Exclusion criteria: (see also Parker N Engl J Med 2013)</p>
Intervention	radium-223 50 kBq/kg (55 kBq/kg following the National Institute of Standards and Technology [NIST] update) plus BSoC* every 4 weeks for 24 weeks
Control	<p>placebo plus BSoC* every 4 weeks for 24 weeks</p> <p>* BSoC: routine care provided at each center (including external beam radiation therapy for bone pain as indicated)</p> <p>comment: after study unblinding, placebo patients who still met the eligibility criteria were offered radium-223 (placebo crossover patients)</p>
Outcome(s)	<p>primary ALSYMPCA end point: overall survival (OS), sec-</p> <p>ondary end points included acute and long-term safety</p>

Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D et al. (2018): 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. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.021.

	long-term safety was assessed by development of acute myelogenous leukemia (AML), myelodysplastic syndrome (MDS), aplastic anemia, and secondary malignancies	
Results	<p>patients entered 3 y follow-up (post-treatment): n=572 (I 405 / C 167)</p> <p>patients who discontinued follow-up n(I)=355 (88%), n(C)=153 (92%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - death: n(I)=285 (70%), n(C)=105 (63%) - lost to follow-up: n(I)=9 (2%), n(C)=0 ... <p>after 3 years follow-up n(I)=48 (12%), n(C)=12 (7%) (completed follow-up)</p> <ul style="list-style-type: none"> - median follow-up: (I) 13 (0-36) months vs. (C) 9 (0-36) months - long-term follow-up showed no AML, MDS, or new primary bone cancer - secondary non-treatment-related malignancies occurred in (I) 4 vs. (C) 3 cases 	
	outcome*	ALSYMPCA original safety population n=901 (I 600 / C 301)
		ALSYMPCA post-treatment (patients entered 3 y follow-up) n=572 (I 405 / C 167)
	death n(%)	<p>during treatment up to end of treatm. 111 (19) vs. 78 (26)</p> <p>after end up to 1 year follow-up 72 (18) vs. 41 (25)</p> <p>after 1 year up to 2 year follow-up 178 (55) vs. 61 (52)</p> <p>after 2 years up to 3 year follow-up 72 (60) vs. 21 (53)</p>
	AE n (%) grade 3-4 grade 5	<p>564 (94) vs. 292 (97)</p> <p>350 (58) vs. 194 (65)</p> <p>98 (16) vs. 68 (23)**</p>
	most common	<p>bone pain 52% vs. 64%, nausea 36% vs. 34%, anemia 31% vs. 31%, fatigue 27% vs. 26%</p> <p>CIR (95% CI) secondary malignancy 1.06 (0.46-2.08) vs. 1.70 (0.55-3.98)</p> <p>anemia 3% vs 3%, other documented hematologic or non-hematologic AE < 1% with more documented cases within intervention-group (caution: placebo crossover)</p> <p>CIR (95% CI) hematologic AE 2.70 (1.60-4.26) vs. 2.87 (1.15-5.90)</p> <p>CIR (95% CI) non-hematologic AE 1.94 (1.03-3.32) vs. 1.20 (0.25-3.52)</p>
	<p>CIR=cumulative incidence rate</p> <p>*see also Table 2 and Table 4 within the publication</p> <p>**disease progression (malignant neoplasm progression) was the most frequently reported AE leading to death in both radium-223 and placebo groups (54/600 [9%] and 35/301 [12%], respectively)</p>	
Comments	<p>publication of ALSYMPCA (also included in the 2 included systematic reviews above):</p> <p>*Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369: 213-23</p> <p>Sartor O, Coleman R, Nilsson S et al. 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; 15: 738-46</p>	

Tabelle 48 Vogelzang et al. Clin Genitourin Cancer. 2017. Hematologic safety of radium-223 in mCRPC (ALSYMPCA)

<p>Vogelzang, Nicholas J.; Coleman, Robert E.; Michalski, Jeff M.; Nilsson, Sten; O'Sullivan, Joe M.; Parker, Christopher et al. (2017): Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride. Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. Clin Genitourin Cancer. 2017 Feb;15(1):42-52.e8.doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.027.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27613490/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: low</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: unclear ITT-Analyse: unclear</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high comment: the study was designed, conducted, and analyzed by employees of the sponsors, in collaboration with the investigator</p>
Design	randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study ALSYMPCA, NCT00699751, Parker N Engl J Med 2013, Sartor Lancet Oncol 2014* radium-223 hematologic safety in ALSYMPCA
Population	<p>ALSYMPCA, n=921, n(I)=614 vs. n(C)=307</p> <p>safety population n(I)=600, n(C)=301 (patients who received ≥ 1 study-drug injection)</p> <p>planned follow-up: 3 years</p> <p>comment: data were not collected on the number of previous docetaxel doses or the cumulative docetaxel dose received; concomitant chemotherapy was not permitted during treatment</p> <p>Inclusion criteria: (see also Parker N Engl J Med 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> - symptomatic and progressing CRPC and ≥2 bone metastases - no visceral metastases - elevated and rising prostate-specific antigen (PSA) - Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≤2 - life expectancy ≥6 months - adequate baseline hematologic#, renal, and liver functions - patients either had previous docetaxel treatment or were unsuitable for or declined docetaxel <p>Exclusion criteria: (see also Parker N Engl J Med 2013)</p> <p># comment: adequate hematologic function was defined as absolute neutrophil count ≥ 1.5 × 10⁹/L, platelet count ≥ 100 × 10⁹/L, and hemoglobin ≥ 10.0 g/dL.</p>
Intervention	radium-223 50 kBq/kg (55 kBq/kg following the National Institute of Standards and Technology [NIST] update) plus BSoC* every 4 weeks for 24 weeks
Control	<p>placebo plus BSoC* every 4 weeks for 24 weeks</p> <p>* BSoC: routine care provided at each center (including external beam radiation therapy for bone pain as indicated)</p>

Vogelzang, Nicholas J.; Coleman, Robert E.; Michalski, Jeff M.; Nilsson, Sten; O'Sullivan, Joe M.; Parker, Christopher et al. (2017): Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride. Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. Clin Genitourin Cancer. 2017 Feb;15(1):42-52.e8.doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.027.

<p>Outcome(s)</p>	<p>primary end point: overall survival (OS) safety was a secondary end point</p> <p>incidence and severity of hematologic and nonhematologic treatment-emergent AEs, clinical chemistry, electrocardiogram, and physical examination; relationship to treatment was reported as judged by the investigator</p> <p>all AEs occurring after randomization and within 12 weeks after the last study-drug injection were reported and evaluated for potential relationship to study drug</p> <p>AEs were graded per Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0. Grade 3/4 thrombocytopenia was based on investigator's reporting of AEs, which included relevant symptoms, and not based solely on platelet laboratory values</p> <p>blood samples for hematology were to be analyzed in the local laboratory and evaluated within 24 hours before each study-drug administration</p>				
<p>Results</p>	<p>baseline factors significantly associated with increased risk for grade 2-4 hematologic AE for radium-223 (anemia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - greater extent of disease (6-20 vs. < 6 metastases; odds ratio (OR) 2.76; P = .022) - higher PSA (OR 1.65; P = .006) <p>for radium-223 (neutropenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - prior docetaxel therapy (OR 3.44; P = .020) - World Health Organization (WHO) ladder cancer pain score (2 vs. 3) (OR 3.58; P = .042) <p>for radium-223 (thrombopenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - prior docetaxel therapy (OR 2.16; P = .035) - decreases in baseline hemoglobin (OR 1.35; P = .008) - decreases in baseline platelets (OR 1.44; P = .030) <ul style="list-style-type: none"> - radium-223: <ul style="list-style-type: none"> o median hemoglobin decreased from 12.2 g/dL at baseline to 11.4 g/dL at treatment end (week 24) and 10.8 g/dL at follow-up visit 2 (week 44) o median absolute neutrophil counts (ANCs): baseline 4.5 x 10⁹/L; week 24, 3.3 x 10⁹/L; and week 44, 3.9 x 10⁹/L o platelet count: baseline 244 x 10⁹/L, week 202 x 10⁹/L, week 44 216 x 10⁹/L - placebo: <ul style="list-style-type: none"> o hemoglobin decreased from 12.1 g/dL at baseline to 11.6 g/dL and 11.2 g/dL at weeks 24 and 44, respectively o median absolute neutrophil counts (ANCs): 4.6 x 10⁹/L, 4.5 x 10⁹/L, and 4.3 x 10⁹/L, respectively o platelet count: 240 x 10⁹/L, 232 x 10⁹/L, and 218 x 10⁹/L, respectively 				
	<p>outcome*</p>	<p>ALSYMPCA (I) n=600, safety population</p>	<p>ALSYMPCA (I) n=600, safety population</p>	<p>ALSYMPCA (C) n=301, safety population</p>	
	<p>AE</p>	<p>AE**</p>	<p>AE***</p>	<p>AE**</p>	<p>AE***</p>
	<p>all</p>	<p>Anemia 187 (31)</p>	<p>Leukopenia 25 (4)</p>	<p>Anemia 92 (31)</p>	<p>Leukopenia 1 (<1)</p>
	<p>Grade 2</p>	<p>97 (16)</p>	<p>14 (2)</p>	<p>44 (15)</p>	<p>0</p>
	<p>Grade 3</p>	<p>66 (11)</p>	<p>7 (1)</p>	<p>37 (12)</p>	<p>1 (<1)</p>
	<p>Grade 4</p>	<p>11 (2)</p>	<p>1 (<1)</p>	<p>2 (1)</p>	<p>0</p>
	<p>Grade 5</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>1 (<1)</p>	<p>0</p>
		<p>Neutropenia</p>	<p>Lymphopenia</p>	<p>Neutropenia</p>	<p>Lymphopenia</p>

Vogelzang, Nicholas J.; Coleman, Robert E.; Michalski, Jeff M.; Nilsson, Sten; O'Sullivan, Joe M.; Parker, Christopher et al. (2017): Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride. Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. Clin Genitourin Cancer. 2017 Feb;15(1):42-52.e8.doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.027.

all	30 (5)	5 (1)	3 (1)	1 (<1)
Grade 2	12 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0
Grade 3	9 (2)	3 (1)	2 (1)	1 (<1)
Grade 4	4 (1)	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
	Thrombocyto-	Pancyto-	Thrombocyto-	Pancyto-
	penia	penia	penia	penia
all	69 (12)	12 (2)	17 (6)	0
Grade 2	19 (3)	4 (1)	7 (2)	0
Grade 3	20 (3)	4 (1)	5 (2)	0
Grade 4	18 (3)	3 (1)	1 (<1)	0
Grade 5	1 (<1)	0	0	0
** hematologic AE (adverse events) occurring in ≥5% of patients, n (%) *** additional hematologic AE occurring in ≥1 Radium-223 patient, n (%) P value (all grade AE): anemia not significant, neutropenia 0.002, thrombocytopenia 0.005				
Comments	publication of ALSYMPCA (also included in the 2 included systematic reviews above): *Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369: 213-23 Sartor O, Coleman R, Nilsson S et al. 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; 15: 738-46			

Tabelle 49 Parker et al. Eur Urol. 2016. Subgroup analysis, patients with/without opioid use (ALSYMPCA)

<p>Parker, Christopher; Finkelstein, Steven E.; Michalski, Jeff M.; O'Sullivan, Joe M.; Bruland, Øyvind; Vogelzang, Nicholas J. et al. (2016): Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. Eur Urol. 2016 Nov;70(5):875-883.doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.002.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344296/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: low</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: low</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: unclear ITT-Analyse: unclear</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: high comment: the study was designed, conducted, and analyzed by employees of the sponsors, in collaboration with the investigator</p>
Design	randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study ALSYMPCA, NCT00699751, Parker N Engl J Med 2013, Sartor Lancet Oncol 2014* radium-223 hematologic safety in ALSYMPCA
Population	<p>ALSYMPCA, n=921, n(I)=614 vs. n(C)=307</p> <p>safety population n(I)=600, n(C)=301 (patients who received ≥ 1 study-drug injection)</p> <p>Inclusion criteria: (see also Parker N Engl J Med 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> - symptomatic# and progressing CRPC and ≥ 2 bone metastases - no visceral metastases - elevated and rising prostate-specific antigen (PSA) - Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≤ 2 - life expectancy ≥ 6 months - adequate baseline hematologic#, renal, and liver functions - patients either had previous docetaxel treatment or were unsuitable for or declined docetaxel <p>Exclusion criteria: (see also Parker N Engl J Med 2013)</p> <p># comment: symptomatic disease defined as regular use of nonopioid analgesics or opioid medication for cancer-related bone pain (World Health Organization [WHO] ladder pain score ≥ 1) or EBRT for cancer-related bone pain in the 12 week prior to randomization</p>
Intervention	radium-223 50 kBq/kg (55 kBq/kg following the National Institute of Standards and Technology [NIST] update) plus BSoC* every 4 weeks for 24 weeks
Control	<p>placebo plus BSoC* every 4 weeks for 24 weeks</p> <p>* BSoC: routine care provided at each center (including external beam radiation therapy for bone pain as indicated)</p>
Outcome(s)	<p>primary endpoint: overall survival (OS),</p> <p>main secondary efficacy endpoints, and safety were evaluated by baseline opioid use</p>

Parker, Christopher; Finkelstein, Steven E.; Michalski, Jeff M.; O'Sullivan, Joe M.; Bruland, Øyvind; Vogelzang, Nicholas J. et al. (2016): Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. Eur Urol. 2016 Nov;70(5):875-883.doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.002.

	additional analyses included time to first opioid use, time to first external beam radiation therapy for bone pain, and safety of concomitant external beam radiation therapy	
Results	baseline:	
	- n=408 (44%), n(I)=269 vs. n(C)=139 had no pain and no analgesic use or mild pain with non-opioid therapy (World Health Organization ladder pain score 0-1 [nonopioid subgroup])	
	- n=513 (56%), n(I)=345 vs. n(C)=168 had moderate pain with occasional opioids or severe pain with regular daily opioids (World Health Organization ladder pain score 2-3 [opioid subgroup])	
	Time to first opioid use for bone pain was significantly delayed with radium-223 versus placebo (HR = 0.62, 95% CI: 0.46-0.85, p = 0.002). Adverse event incidences were similar between opioid subgroups.	
	outcome	ALSYMPCA (subgroup of patients without baseline opioid use) I / C
OS	median (I) 16.4 months vs (C) 12.8 months, HR 0.70; 95% CI: 0.52-0.93; p = 0.013	median (I) 13.9 months vs (C) 10.4 months, HR 0.68; 95% CI: 0.54-0.86; p = 0.001
SSE	n(I)=77 (29%) vs. n(C)=50 (36), HR 0.56, 95% CI: 0.39-0.82, p = 0.002	n(I)=125 (36%) vs. n(C)=66 (39), HR 0.72, 95% CI: 0.53-0.98, p = 0.038
AE n (%) I / C		
hematologic		
Anemia	69 (26) vs. 38 (28)	118 (35) vs. 54 (33)
Leukopenia	12 (5) vs. 0	13 (4) vs. 1 (1)
Neutropenia	11 (4) vs. 1 (1)	19 (6) vs. 2 (1)
Thrombocyto.	27 (10) vs. 6 (4)	42 (12) vs. 11 (7)
Non-hematol.**		
Bone pain	111 (42) vs. 82 (59)	189 (56) vs. 105 (64)
Nausea	79 (30) vs. 39 (28)	134 (40) vs. 65 (40)
Diarrhea	70 (27) vs. 27 (20)	81 (24) vs. 18 (11)
Fatigue	63 (24) vs. 33 (24)	91 (27) vs. 44 (27)
	AE=adverse events, OS=overall survival, SSE= symptomatic skeletal events **most common	
Comments	Table 1 within the publication presents patient demographics and baseline characteristics of investigated subgroups; note: the study was not designed to analyse these subgroups, it is possible that the allocation of patients is influenced by confounding factors, regardless of the randomization within the ALSYMPCA trial publication of ALSYMPCA (also included in the 2 included systematic reviews above): *Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369: 213-23 Sartor O, Coleman R, Nilsson S et al. 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; 15: 738-46	

1.9.11. Lokale Therapie bei mPCa

Tabellenverzeichnis

Systematische Übersichtsarbeiten

Tabelle 1 Albisinni et al. Minerva Urol Nefrol. 2020 (SR) MDT for oligorecurrent PCa

Tabelle 2 Connor et al. Eur Urol Oncol. 2020 (SR) MDT (SABRT) in mHSPC

Tabelle 3 Miura et al. Minerva Urol Nefrol. 2020 (SR) MDT and PTT in oligometastatic PCa

Tabelle 4 Xiao et al. Ann Palliat Med. 2020 (MA) local therapy of the primary tumor in mPCa

Tabelle 5 Burdett et al. Eur Urol. 2019 (MA) radiotherapy for mHSPC

Tabelle 6 Slaoui et al. World J Urol. 2019 (SR) management of oligometastatic PCa

Tabelle 7 Wang et al. Biosci Rep. 2018 (MA) radicale prostatectomy in mPCa

Einzelstudien

Tabelle 8 Parker et al. Lancet. 2018 radiotherapy to the primary tumor in mPCa (STAMPEDE)

Tabelle 50 Albisinni et al. Minerva Urol Nefrol. 2020 (SR) MDT for oligorecurrent PCa

<p>Albisinni S, Van Damme J, Aoun F. et al. A systematic review of imaging-guided metastasis-directed therapy for oligorecurrent prostate cancer: revolution or devolution? Minerva Urol Nefrol. 2020 Jun;72(3):279-291. doi: 10.23736/S0393-2249.20.03675-9.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083417/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	systematic review comment: a narrative review was planned, then a systematic review was performed
Sources	PubMed, Embase, Web of Science, reference lists (up to Jan 2019)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients with recurrent prostate cancer - receiving metastasis-directed therapy vs. active surveillance or androgen deprivation therapy (ADT) - translational science studies - cohort studies, case-control studies - prospective studies - randomized controlled trials <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - non-English language articles - congress-abstracts, letters to editor, editorials, comments
Outcome(s)	<ul style="list-style-type: none"> - time to ADT - progression free survival - metastasis free survival - oncological outcomes
Quality of evidence	Risk of Bias Tool
Results	<p>n=10 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=3 prospective studies (STOMP, randomized, phase II; POPSTAR, single arm, phase I; ORIOLE, randomized, phase II) - no randomised controlled clinical trial, phase 3 was identified - one ongoing trial phase II was documented (OLI GOPELVIS2), date of closing Jun 2026 <p>- results were described narrative and not systematically</p>
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - included articles within the text n=29, within Figure 1 n=10 - authors described a lack of high-level evidence on the management of oligorecurrent metastatic PCa and literature on MDT based on retrospective studies with several limitations

Tabelle 51 Connor et al. Eur Urol Oncol. 2020 (SR) MDT (SABRT) in mHSPC

Connor MJ, Smith A, Miah S et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. Eur Urol Oncol. 2020 Oct;3(5):582-593. doi: 10.1016/j.euo.2020.07.004.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891600/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	systematic review
Sources	Medline, Embase, Cochrane Review Database, and clinical trial databases (up to March, 28 2020)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reporting on oncological outcomes (progression-free survival [PFS], OS, and ADT-free survival [ADT-FS]), complications of surgical metastasectomy, and toxicity of SABR (Stereotactic Ablative Radiation) or surgery - men with metastatic (M1a-c) prostate cancer (recurrent or oligometastatic) - treatment of primary prostate gland had occurred - burden of up to 10 metastases <p>Comment: surgical metastasectomy was defined as any surgical excision of M1 (a-c) disease; radiotherapy was considered SABR if radiotherapy delivery fell within American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group 101 and UK SABR Consortium (version 6.1) guidelines</p> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - review articles, cost-analysis studies, letters, bulletins, comments, and conference abstracts - nonclinical trials - exclusively castrate-resistant disease, - the primary tumour was not treated (absence of radical prostatectomy, prostate radiotherapy, or brachytherapy) - no separate analysis of outcomes in mixed primary studies - involved non-SABR radiotherapy
Outcome(s)	oncological outcomes and safety
Quality of evidence	<p>risk of bias: Cochrane 2.0 or ROBINS-I tool</p> <ul style="list-style-type: none"> - authors rated that the included RCT had some concerns in two of four domains, with no concerns in the remaining domains <p>GRADE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - authors graded: PFS, very low; LC, low; ADT-FS, low; SABR toxicity, low; and surgical complications, very low
Results	<p>n=4 studies, n=169 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=2 randomised (phase II, ORIOLE, STOMP) and n=2 nonrandomised single arm clinical trials (POPSTAR, MSKCC) - no randomised controlled clinical trial, phase 3 was identified - hormone-sensitive recurrent (metachronous) disease (one reporting on de novo (synchronous) disease) - SABR (n = 2) or surgical metastasectomy with or without SABR (n = 2) - median age: range 43 to 75 years <ul style="list-style-type: none"> - median follow-up: range 18.8 months to 40 months - progression free survival (PFS): <ul style="list-style-type: none"> o median PFS: (I) not reached vs (C) 31 months table, 5.8 months text (?) (1 study, ORIOLE, n=54) o at 6 months: (I) 19% (95% CI 9.6-35.4) vs. 61% (95% CI 38.5-79.6)

Connor MJ, Smith A, Miah S et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. Eur Urol Oncol. 2020 Oct;3(5):582-593. doi: 10.1016/j.euo.2020.07.004.	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hazard ratio (HR) 0.30 (95% confidence interval (CI) 0.11–0.81) p = 0.02 - ADT free survival: <ul style="list-style-type: none"> ○ median: (I) 21 months vs. 13 months (1 study, STOMP, n=62) ○ HR 0.60 (95% CI 0.40–0.90) p = 0.11 ○ comment: feasibility was the primary outcome - complications for SABR: <ul style="list-style-type: none"> ○ grade I: 80.5% (n=29 of n= 36) (1 study, ORIOLE) ○ grade I: 19,4% (n=6 of n=31) (1 study, STOMP) ○ grade II: 8.3% (n=3 of n=36) (1 study, ORIOLE) ○ grade II: 0% n=0 of n=31) (1 study, STOMP) ○ grade III: 0% (2 studies, ORIOLE and STOMP)
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - the study was prospectively registered on PROSPERO (CRD42019127071) - authors documented that the definitions of each outcome were heterogeneous - small cohorts - lacked comparative primary end points - significant heterogeneity in the dose/fractionation and surgical approaches - lack of standardised definitions of treatment failure - MDT in de novo synchronous disease is experimental and, findings presented are based on a single nonrandomised pilot study <p>Articles included in this study:</p> <p>[20] Siva S, Bressel M, Murphy DG, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for oligometastatic prostate cancer: a prospective clinical trial. Eur Urol 2018;74:455–62.</p> <p>[21] Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasisdirected therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2017;36:446–53.</p> <p>[22] O'Shaughnessy MJ, McBride SM, Vargas HA, et al. A pilot study of a multimodal treatment paradigm to accelerate drug evaluations in early-stage metastatic prostate cancer. Urology 2017;102:164–72.</p> <p>[23] Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer. The ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020;6:650–9.</p>

Tabelle 52 Miura et al. Minerva Urol Nefrol. 2020 (SR) MDT and PTT in oligometastatic PCa

<p>Miura N, Pradere B, Mori K et al. Metastasis-directed therapy and prostate-targeted therapy in oligometastatic prostate cancer: a systematic review. Minerva Urol Nefrol. 2020 Oct;72(5):531-542. doi: 10.23736/S0393-2249.20.03779-0.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550632/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	systematic review
Sources	PubMed, Web of Science, Cochrane Library (until Dec 2019)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - articles published in English - prospective clinical trials - cohort studies (retrospective & prospective) - adults > 18 years - oligometastatic prostate cancer (Metastatic sites: any; Diagnostic imaging modalities: any) - Prostate-targeted therapy (Radiotherapy, prostatectomy) - Metastasis-directed therapy - Lymph node metastases (Radiotherapy, SLND) - Metastasis-directed therapy - Oligometastases (Bone, other organ) (Radiotherapy, metastasectomy) <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Distant metastases > 5 - Non-prostate cancer histology - Reviews, meta-analyses, guidelines, - Case Reports, editorials, letters, - Dosimetric/motion-management studies, Radiotherapy planning studies, - Basic science or pre-clinical studies <p>comment: also 13 articles suggested by authors were screened</p>
Outcome(s)	Toxicity/side effects Oncological outcomes (OS, CSS, CPFS, bPFS, LPFS, DPFS, LRR, ADTFS, CRPC-FS, cBCR, eCR)
Quality of evidence	-
Results	<p>n=81 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=22 local therapy - n=29 MDT (LN only) - n=30 MDT (oligometastases) - authors documented two randomized controlled trials, assessing the prognostic comparison between RT+ADT vs. ADT alone (HORRAD phase 2, STAMPEDE, phase 3) <p>- authors showed narrative results, RCTs were presented separately</p>
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - the authors commented that the “comparison” part cannot be determined because “comparative efficacy” or randomized studies are still very few - authors documented that there is no consensus on the definition of oligometastatic disease (studies defined disease e.g. on the number of prostate metastases, with variable sites, based on various diagnostic imaging modalities)

Tabelle 53 Xiao et al. Ann Palliat Med. 2020 (MA) local therapy of the primary tumor in mPCa

<p>Xiao M, Cong R, Zhang Q et al. Might definitive local therapy of the primary tumor improve the survival benefits of metastatic prostate cancer?-evidence from a meta-analysis. Ann Palliat Med. 2020 May;9(3):648-660. doi: 10.21037/apm.2020.04.21.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312070/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review and meta-analysis
Sources	PubMed, EMBASE and Web of Science, reference list of original articles (up to May 2019)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - written in English language - original studies comparing LT (local therapy; radical prostatectomy (RP) and radiation therapy (RT)) or NLT (no local therapy) for mPCa - sufficient data available - clinical outcomes such as overall survival (OS), all-cause mortality (ACM) or cancer-specific mortality (CSM) addressed <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - duplicates or reviews or letters or case reports or comments or editorials - unrelated to the topic of this study - lack of sufficient data
Outcome(s)	overall survival (OS), all-cause mortality (ACM), cancer-specific mortality (CSM)
Quality of evidence	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for non-randomized controlled trials the whole quality scores were ranged between 6 and 8
Results	<p>n=12 studies, n= 78,864 participants</p> <ul style="list-style-type: none"> - the design of all included studies was retrospective (cohort studies), comparative - comment: details of the study design/methods were not described - no randomised controlled clinical trial, phase 3 was identified - 28 different comparisons <p>overall survival (OS) (RP or RT vs. NLT) (n=5 studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled HR =0.53 (95% confidence interval (CI): 0.47 to 0.61), I2=59.7%, P=0.015 <p>overall survival (OS) (RP vs. NLT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled HR =0.49 (95% CI: 0.44 to 0.54), I2=0.0%, P=0.741 <p>overall survival (OS) (RT vs. NLT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled HR =0.64 (95% CI 0.56 to 0.72), I2=15.4%, P=0.306 <p>cancer-specific mortality (CSM) (RP or RT vs. NLT) (n=6 studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled HR =0.42 (95% CI: 0.34 to 0.51), I2=63.1%, P=0.004 <p>cancer-specific mortality (CSM) (RP vs. NLT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled HR =0.37 (95% CI: 0.29 to 0.46), I2=35.2%, P=0.187 <p>cancer-specific mortality (CSM) (RT vs. NLT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled HR =0.51 (95% CI: 0.42 to 0.63), I2=27.0%, P=0.250 <p>cancer-specific mortality (CSM) (RP vs. RT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled HR =0.59, 95% CI: 0.53 to 0.66, I2=0.0%, P=0.653 <p>all-cause mortality (ACM) (RP or RT vs. NLT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled HR =0.37 (95% CI: 0.31 to 0.45), I2=49.4%, P=0.115 <p>all-cause mortality (ACM) (RP vs. NLT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled HR =0.31 (95% CI: 0.23 to 0.40), I2=56.4%, P=0.130; <p>all-cause mortality (ACM) (RT vs. NLT):</p>

Xiao M, Cong R, Zhang Q et al. Might definitive local therapy of the primary tumor improve the survival benefits of metastatic prostate cancer?-evidence from a meta-analysis. Ann Palliat Med. 2020 May;9(3):648-660. doi: 10.21037/apm.2020.04.21.

	- pooled HR =0.44 (95% CI: 0.34 to 0.56), I ² =0.0%, P=0.856)
Comments	- authors documented that they found no significant publication bias

Tabelle 54 Burdett et al. Eur Urol. 2019 (MA) radiotherapy for mHSPC

Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2019 Jul;76(1):115-124. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.003.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826218/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	systematic review and meta-analysis FAME principles: (1) start the systematic review process whilst trials are ongoing or yet to report (2) search comprehensively for all eligible trials (3) liaise with trial teams to develop a detailed picture of these trials (4) predict when sufficient results will be available for reliable meta-analysis (5) conduct meta-analysis and interpret results taking account of any unavailable data (6) assess the value of updating
Sources	MEDLINE, EMBASE, clinicaltrials.gov, and Cochrane CENTRAL, conference proceedings, reference lists (up to June 2018)
Selection criteria	Inclusion criteria: - randomized controlled trial (RCT) (all published, unpublished, and ongoing trials) - men with mHSPC - starting or responding to first-line hormone therapy - compared prostate radiotherapy plus ADT versus ADT - comment: trials including additional agents (eg, docetaxel, abiraterone) were also eligible, provided that the same additional agents were used in both groups
Outcome(s)	primary: - survival (defined as the time from randomisation to death from any cause) secondary: - progression-free survival (PFS) (defined as the time from randomisation to first symptomatic clinical or radiological progression or death, excluding biochemical progression) - biochemical progression (defined as the time from randomisation to first biochemical (prostate-specific antigen [PSA]) progression) - failure-free survival (FFS) (defined as the time from randomisation to first biochemical, clinical, or radiological progression) - acute toxicity on the radiotherapy arm
Quality of evidence	Cochrane Risk of Bias Tool both trials judged to be at a low risk of bias
Results	n=3 studies - one ongoing (PEACE-1, NCT01957436) trial - two completed (HORRAD and STAMPEDE) trials, n=2126 patients - newly diagnosed mHSPC - receiving long-term ADT for the first time - intervention: radiotherapy+ADT vs. control: androgen deprivation therapy (ADT) - randomized men: o HORRAD n=432 (between 2004 and 2014) o STAMPEDE n=1694 (between 2013 and 2016) - median age: o HORRAD 67 years o STAMPEDE 68 years

<p>Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2019 Jul;76(1):115-124. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.003.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> - median follow-up: <ul style="list-style-type: none"> o HORRAD 47 months (interquartile range (IQR) 36–68 months) o STAMPEDE 41.9 months (IQR 31–49 months) - death: n=969 of 2126 men (in HORRAD and STAMPEDE) - survival: hazard ratio (HR) 0.92 (95% confidence interval (CI) 0.81–1.04) p = 0.195; heterogeneity chi-square = 0.08, degree of freedom = 1, p = 0.78 - PFS (1305 events): HR 0.94 (95% CI 0.84–1.05) p = 0.238 - PSA progression (1533 events): HR 0.74 (95% CI 0.67–0.82) p = 0.94 x 10⁻⁸ - FFS (1662 events): HR 0.76 (95% CI 0.69–0.84) p = 0.64 x 10⁻⁷ - toxicity (were not available for HORRAD, based on the results from STAMPEDE): <ul style="list-style-type: none"> o 4% of men who received prostate radiotherapy had severe acute bladder toxicity, o 1% of men had severe acute bowel toxicity (RTOG scale), o 4% of men had severe late effects
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - PROSPERO registration: CRD42018096108 <p>Articles included in this study:</p> <p>[11] Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly-diagnosed, metastatic prostate cancer: a randomised controlled phase III trial (STAMPEDE). Lancet 2018;392:2353–66.</p> <p>[12] Boeve LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. Eur Urol 2019;75:410–8.</p>

Tabelle 55 Slaoui et al. World J Urol. 2019 (SR) management of oligometastatic PCa

<p>Slaoui A, Albisinni S, Aoun F et al. A systematic review of contemporary management of oligometastatic prostate cancer: fighting a challenge or tilting at windmills? World J Urol. 2019 Nov;37(11):2343-2353. doi: 10.1007/s00345-019-02652-7.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706122/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	systematic review
Sources	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CINHALL, Google Scholar, Ovid, conference abstracts (up to Nov, 1 2018)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - published in English - oligometastatic prostate cancer - local and metastasis-directed therapy - comparator: standard of care (ADT with taxane chemotherapy or abiraterone) - translational science studies, cohort studies, case-control studies, prospective studies <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - case reports, editorials, letters
Outcome(s)	oncologic outcomes (metastasis-free survival, cancer specific survival, overall survival) progression of local symptoms, need for surgery due to local symptoms
Quality of evidence	-
Results	<p>n=36 articles</p> <ul style="list-style-type: none"> - the authors described narrative: <ul style="list-style-type: none"> o the definition of oligometastatic disease o the rationale for local and metastatic directed therapy o the role of cytoreductive prostatectomy (feasibility, retrospective studies, explorative studies) o the role of radiation (retrospective analysis; HORRAD randomized controlled trial, phase II n=432, bone-metastatic PCa; STAMPEDE randomized controlled trial phase 3, n=1032 (overall survival: hazard ratio (HR) 0.92 (95% confidence interval (CI) 0.80-1.06) P=0.2266, survival without failure: HR 0.76 (95% CI 0.68-0.84) P<0.0001)) o the role of metastasis-directed therapy (MDT, retrospective studies, prospective studies (STOMP, ORIOLE) phase II) o ongoing trials

Slaoui A, Albisinni S, Aoun F et al. A systematic review of contemporary management of oligometastatic prostate cancer: fighting a challenge or tilting at windmills? World J Urol. 2019 Nov;37(11):2343-2353. doi: 10.1007/s00345-019-02652-7.

Comments

- authors documented that the term oligometastatic disease was described first in 1995 (defined as a limited number of clinically detectable metastases, and its prognostic and therapeutic value was considered to be in-between localized and metastatic diseases)
- authors documented that the limitation of imaging techniques limited the detection
- authors added that currently, no test is available to differentiate between the two clinical scenarios, and no consensus on the definition of oligometastatic disease
- they concluded that literature suggested to report five variables in the description of oligometastatic disease:
 - o the distinction between synchronous and metachronous metastases
 - o the number and site of lesions
 - o castrate-resistant status
 - o the imaging modality used to define oligometastatic disease
- they added three categories of oligometastatic PCa:
 - o de novo oligometastases (synchronous)
 - o recurrent oligometastases (metachronous)
 - o progressive oligometastases (induced)

Tabelle 56 Wang et al. Biosci Rep. 2018 (MA) radikale prostatektomie in mPCa

Wang Y, Qin Z, Wang Y et al. The role of radical prostatectomy for the treatment of metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Biosci Rep. 2018 Jan 17;38(1):BSR20171379. doi: 10.1042/BSR20171379.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29263146/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review and meta-analysis
Sources	PubMed, EMBASE, Web of Science (up to Sep, 1 2017)
Selection criteria	<p>inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - published in English - investigated patients with mPCa - focused on the relationship of radical prostatectomy for mPCa - sufficient data could be extracted <p>exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - non-English research - duplicates of the previous publication - reviews or letters or case reports or comments or editorials - unrelated to mPCa or RP - absence of key information
Outcome(s)	cancer-specific mortality (CSM) or overall survival (OS)
Quality of evidence	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (non-randomized studies)
Results	<p>n=9 studies were included, n= 36947 participants</p> <ul style="list-style-type: none"> - the design of all studies was retrospective (cohort studies), comparative - radical prostatectomy (RP) vs. no local therapy (NLT - androgen deprivation therapy (ADT) alone or observation) (four studies reported RP vs. radiation therapy (RT)) - three articles focused on the OS, five focused on the CSM (RP vs. NLT) - no randomised controlled clinical trial, phase 3 was identified <p>cancer-specific mortality (CSM) n=5 studies (RP vs. NLT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled hazard ration (HR) 0.36 (95% confidence interval (CI) 0.30-0.43), I2 = 35.2%, P = 0.187 <p>cancer-specific mortality (CSM) n=3 studies (RP vs. RT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled hazard ration (HR) 0.56 (95% CI 0.43-0.73), I2 = 0.0%, P = 0.693 <p>overall survival (OS) n=3 studies (RP vs. NLT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled HR 0.49 (95%CI 0.44-0.56), I2 = 0.0%, P = 0.4200 <p>overall survival (OS) n=1 studies (RP vs. RT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR 0.46 (95%CI 0.33-0.65) <p>comment: no safety outcomes were reported</p>
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - authors documented that there was no significant publication bias <p>Articles included in this study:</p> <p>24 Leyh-Bannurah, S.R., Gazdovich, S., Budaus, L., Zaffuto, E., Briganti, A., Abdollah, F. et al. (2017) Local therapy improves survival in metastatic prostate cancer. Eur. Urol., https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.020</p>

Wang Y, Qin Z, Wang Y et al. The role of radical prostatectomy for the treatment of metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 2018 Jan 17;38(1):BSR20171379. doi: 10.1042/BSR20171379.

- 25 Satkunasivam, R., Kim, A.E., Desai, M., Nguyen, M.M., Quinn, D.I., Ballas, L. et al. (2015) Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: a SEER-medicare analysis. *J. Urol.* 194, 378–385, <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.02.084>
- 26 Shao, Y.H., Kim, S., Moore, D.F., Shih, W., Lin, Y., Stein, M. et al. (2014) Cancer-specific survival after metastasis following primary radical prostatectomy compared with radiation therapy in prostate cancer patients: results of a population-based, propensity score-matched analysis. *Eur. Urol.* 65, 693–700, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.023>
- 27 Gratzke, C., Engel, J. and Stief, C.G. (2014) Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur. Urol.* 66, 602–603, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.009>
- 28 Culp, S.H., Schellhammer, P.F. and Williams, M.B. (2014) Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur. Urol.* 65, 1058–1066, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.012>
- 29 Antwi, S. and Everson, T.M. (2014) Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: a population-based, propensity score analysis. *Cancer Epidemiol.* 38, 435–441, <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.04.002>
- 30 Parikh, R.R., Byun, J., Goyal, S. and Kim, I.Y. (2017) Local therapy improves overall survival in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Prostate* 77, 559–572, <https://doi.org/10.1002/pros.23294>
- 31 Moschini, M., Morlacco, A., Kwon, E., Rangel, L.J. and Karnes, R.J. (2017) Treatment of M1a/M1b prostate cancer with or without radical prostatectomy at diagnosis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 20, 117–121, <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.63>
- 32 Rusthoven, C.G., Jones, B.L., Flaig, T.W., Crawford, E.D., Koshy, M., Sher, D.J. et al. (2016) Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 34, 2835–2842, <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4788>

Tabelle 57 Parker et al. Lancet. 2018 radiotherapy to the primary tumor in mPCa (STAMPEDE)

Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, meta-static prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355464/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: high*</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: unclear*</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: unclear</p> <p>comment: the research was funded, employees of the Medical Research Council (MRC), one of the funder, contributed to the design of the study, the data collection as well as the analysis and interpretation</p> <p>*patients and clinical and study staff were aware of the treatment allocation for practical reasons, and the key efficacy outcome measures were objective</p>
Design	randomised controlled trial, phase 3 (STAMPEDE, NCT00268476), randomisation between Jan 2013, and Sept 2016
Population	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prostate cancer (newly diagnosed) - no previous radical treatment - metastatic disease confirmed on a bone scintigraphic scan and soft-tissue imaging done within 12 weeks of starting androgen deprivation therapy - no contraindications to radiotherapy - no clinically significant cardiovascular history <p>117 hospitals in Switzerland and the UK</p>
Intervention	standard of care and radiotherapy (external-beam radiotherapy to the prostate)# # either 36 Gy in six consecutive weekly fractions of 6 Gy, or 55 Gy in 20 daily fractions of 2.75 Gy over 4 week
Control	standard of care comment: all patients in both groups received lifelong androgen deprivation therapy (ADT) as either gonadotrophin-releasing hormone agonists or antagonists or orchidectomy (Docetaxel was permitted in addition to hormone therapy after its approval in the UK on Dec 17, 2015, with or without prednisolone)
Outcome(s)	<p>primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - overall survival (OS) (measured as the number of deaths) <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - failure-free survival (defined as time from randomisation to first evidence of at least one of: biochemical failure; progression either locally, in lymph nodes, or in distant metastases; or death from prostate cancer)

<p>Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> - progression-free survival (defined as failure-free survival but without biochemical events) - metastatic progression-free survival (defined as time from randomization to new metastases or progression of existing metastases or death) - prostate cancer-specific survival - symptomatic local event-free survival
Results	<p>n=2061 patients (n(I)=1032 vs. n(C)=1029)</p> <ul style="list-style-type: none"> - median age: 68 years (IQR 63–73) (age range (I) 45–87 vs. (C) 37–86) - median amount of prostate-specific antigen: 97 ng/mL (33–315) - safety population: n(I)=985 vs. n(C)=1050 <p>median follow-up: 37 months (interquartile range (IQR) 24–48 months)</p> <p>death: n(I)=370 (median survival 48 months (IQR 27–not reached)) vs. n(C)=391 (median survival 46 months (IQR 27–not reached))</p> <p>primary: (I vs. C)</p> <ul style="list-style-type: none"> - OS: <ul style="list-style-type: none"> o survival at 3 years: 65% vs. 62% o mean survival time (months): 42.5 vs. 41.6 o Hazard Ratio (HR) adjusted 0.92 (95% confidence interval (CI) 0.80–1.06; p=0.266) - adverse events (AE): <ul style="list-style-type: none"> o at 6 months: n=2028 o comment: AE were reported selective and not systematically, an overview was missing <p>secondary: (I vs. C)</p> <ul style="list-style-type: none"> - failure-free survival: <ul style="list-style-type: none"> o at 3 years: 32% vs. 23% o mean time (months): 26.2 vs. 21.4 o HR adjusted 0.76 (95% CI 0.68–0.84; p<0.0001) - progression-free survival: <ul style="list-style-type: none"> o at 3 years: 44% vs. 44% o mean time (months): 33.1 vs. 32.4 o HR adjusted 0.96 (95% CI 0.85–1.08) - metastatic progression-free survival: <ul style="list-style-type: none"> o at 3 years: 47% vs. 47% o mean time (months): 34.4 vs. 33.9 o HR adjusted 0.97 (95% CI 0.86–1.10) - prostate cancer-specific survival: <ul style="list-style-type: none"> o at 3 years: 69% vs. 66% o mean time (months): 44.6 vs. 43.9 o HR adjusted 0.93 (95% CI 0.80–1.09) - symptomatic local event-free survival: <ul style="list-style-type: none"> o at 3 years: 55% vs. 57% o mean time (months): 37.2 vs. 38.2 o HR adjusted 1.07 (95% CI 0.93–1.22)
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - authors documented numerous subgroup analysis - a discussion of limitations was missing

1.9.12. Adjuvante vs. Salvage Strahlentherapie

Tabellenverzeichnis

Systematische Übersichtsarbeiten

Tabelle 1 Sachdev et al. JAMA Oncol 2020 post-prostatectomy radiotherapy (adjuvant or salvage)

Tabelle 2 Vale et al. Lancet 2020 adjuvant or early salvage radiotherapy for localised and locally advanced PCa

Einzelstudien

Tabelle 3 Kneebone et al. Lancet Oncol 2020 adjuvant vs. early salvage radiotherapy after prostatectomy (non-inferiority trial)

Tabelle 4 Parker et al. Lancet 2020 Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT)

Tabelle 5 Sargos et al. Lancet Oncol 2020 adjuvant vs. salvage radiotherapy + ADT in localised PCa (GETUG-AFU 17)

Tabelle 58 Sachdev et al. JAMA Oncol 2020 post-prostatectomy radiotherapy (adjuvant or salvage)

Sachdev S, Carroll P, Sandler H et al. Assessment of Postprostatectomy Radiotherapy as Adjuvant or Salvage Therapy in Patients With Prostate Cancer: A Systematic Review. JAMA Oncol. 2020 Aug 27. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2832.				
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32852528/			
AMSTAR 2 rating	critically low			
Design	(systematic) review			
Sources	MEDLINE, Embase, Cochrane Library, clinical trial registries and reference lists of included studies (limited to studies published between Jan 2014 and Dec 2019)			
Selection criteria	Inclusion criteria: - available full text - published between 2014 and 2019 - landmark studies and reports published before 2014 (e.g. for principles and approaches)			
Outcome(s)	-			
Quality of evidence	quality of included studies as well as the quality of evidence were not assessed			
Results	n=27 articles			
	adjuvant radiotherapy (RT): (n=14)			
	- authors documented that adjuvant RT is used in patients with high risk of disease recurrence			
	- n=4 prospective, randomized trials with long-term follow-up were documented (adjuvant RT vs. observation) → (n=6 publications) Thompson et al. J Urol 2009, Thompson et al. JAMA 2006, Bolla et al. Lancet 2012, Wiegel et al. J Clin Oncol 2009, Wiegel et al. Eur Urol 2014, Hackman et al. Eur Urol 2019			
		Thompson et al. 2009	Bolla et al. 2012	Wiegel et al. 2014
		Hackman et al. 2019		
included patients		425	1005	307
		250		
median follow-up (years)		12.5	10.6	9.4
				9.3
progression-free survival at 10 years		52% vs. 26% P<0.05	60% vs. 41% P<0.05	56% vs. 61% P<0.05
				82% vs. 61% P<0.05
metastasis-free survival at 10 years		71% vs. 61% P<0.05	76.5% vs. 71.3%	not applicable
				98% vs. 96%
overall survival at 10 years		74% vs. 66% P<0.05	76.9% vs. 80.7%	83% vs. 86%
				92% vs. 87%
	- additionally n=8 publications were documented narrative			
	salvage radiotherapy (RT): (n=4)			

Sachdev S, Carroll P, Sandler H et al. Assessment of Postprostatectomy Radiotherapy as Adjuvant or Salvage Therapy in Patients With Prostate Cancer: A Systematic Review. JAMA Oncol. 2020 Aug 27. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2832.

	<ul style="list-style-type: none"> - authors documented that salvage RT is used in patients with increasing postoperative PSA levels or locoregional relapse after radical prostatectomy/pelvic lymph node dissection - n=2 prospective randomized trials were documented → Kneebone et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019 (RAVES), Parker et al. Ann Oncol 2019 (RADICALS RT), n=1 meta-analysis Vale et al. Ann Oncol 2019 with data from GETUG-AFU17 - additionally, a retrospective propensity score matched analysis was reported (Hwang et al. JAMA Oncol 2018) - additionally, n=5 citations were documented with comments - comment: citations within the text and the table were inconsistent 																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RAVES 2009 (?)</th> <th>RADICALS-RT 2007 (?)</th> <th>GETUG-AFU17 2008 (?)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>included patients</td> <td>333</td> <td>1396</td> <td>424</td> </tr> <tr> <td>median follow-up (years)</td> <td>6.1</td> <td>5</td> <td>not available</td> </tr> <tr> <td>progression-free survival at 5 years (adjuvant vs. salvage)</td> <td>86% vs. 87%</td> <td>85% vs. 88%</td> <td>not available</td> </tr> </tbody> </table>		RAVES 2009 (?)	RADICALS-RT 2007 (?)	GETUG-AFU17 2008 (?)	included patients	333	1396	424	median follow-up (years)	6.1	5	not available	progression-free survival at 5 years (adjuvant vs. salvage)	86% vs. 87%	85% vs. 88%	not available
	RAVES 2009 (?)	RADICALS-RT 2007 (?)	GETUG-AFU17 2008 (?)														
included patients	333	1396	424														
median follow-up (years)	6.1	5	not available														
progression-free survival at 5 years (adjuvant vs. salvage)	86% vs. 87%	85% vs. 88%	not available														
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - the methods were reported shortly - a summary and a presentation of all included studies were lacking - the reporting followed an expert report as well as a statement 																

Tabelle 59 Vale et al. Lancet 2020 adjuvant or early salvage radiotherapy for localised and locally advanced PCa

<p>Vale CL, Fisher D, Kneebone A et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. Lancet. 2020 Sep 28;S0140-6736(20)31952-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002431/
AMSTAR 2 rating	critically low
Design	<p>prospective framework for adaptive meta-analysis (FAME) of aggregated data</p> <p>FAME key principles:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) starting the systematic review process while all trials were ongoing or yet to report; (2) searching comprehensively for all published, unpublished, and eligible trials; (3) liaising with trial teams to develop and maintain a detailed picture of how information and results are likely to accumulate; (4) predicting the feasibility and timing of reliable meta-analysis; and (5) interpreting results taking account of available and unavailable data, and assessing the value of updating the systematic review and meta-analysis
Sources	<p>trial registers (ClinicalTrials.gov and the WHO trials registry platform) and conference proceedings (conference abstracts from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and ASCO Genitourinary Cancer Symposium and the European Society of Medical Oncology annual meeting (2016–19))</p> <p>(until July 8, 2020), ARTISTIC collaboration</p>
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomized controlled trials (RCT), ongoing, still recruiting patients - compare immediate adjuvant radiotherapy vs. early salvage radiotherapy - following radical prostatectomy (after more than 4 weeks but no longer than 22 weeks after radical prostatectomy) - included men aged 18 years and older - intermediate-risk or high-risk, localised or locally advanced prostate cancer - with no evidence of distant metastases - postoperative PSA no greater than 0.2 ng/mL - one or more high-risk features including pT stage 3 or 4, Gleason score 7–10, pre-operative PSA of at least 10 ng/mL, or positive surgical margins <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - previous radiotherapy or androgen deprivation therapy (either before or after prostatectomy)
Outcome(s)	<p>primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - event-free survival <p>(defined as time from randomisation until the first evidence of either biochemical progression (prostate-specific antigen (PSA) ≥ 0.4 ng/mL and rising after completion of any postoperative radiotherapy), clinical or radiological progression, initiation of a non-trial treatment, death from prostate cancer, or a PSA level of at least 2.0 ng/mL at any time after randomisation)</p> <ul style="list-style-type: none"> - effects of radiotherapy timing on time free of metastases, prostate-cancer specific survival and overall survival
Quality of evidence	<ul style="list-style-type: none"> - Cochrane risk of bias 2 tool: trials were assessed as having low risk of bias - the quality of evidence was not assessed
Results	<p>n=3 RCT, RADICALS-RT, GETUG-AFU 17, and RAVES</p> <p>n=2153 patients (n(I)=1075 vs. n(C)=1078)</p>

Vale CL, Fisher D, Kneebone A et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. Lancet. 2020 Sep 28;S0140-6736(20)31952-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8.

patients were recruited between Nov 2007 and Dec 2016

patients of the intervention group received adjuvant radiotherapy, patients of the control group received early salvage radiotherapy

comment: n=421 (39.1%) had commenced treatment at the time of analysis

comment: the definition of indication varied between the studies (RADICALS-RT allowed patients with pT3 and pT4 disease, GETUG-AFU 17 was restricted to patients with pT3 or pT4a (with bladder neck invasion) and positive surgical margins (R1) only, RAVES included patients with at least one of positive margins (pT2 or pT3) or extracapsular extension (pT3); patients without extracapsular extension were excluded from the GETUG AFU-17 trial, but not from the RAVES or RADICALS-RT trials

- median follow-up ranged between 60 to 78 months (maximum 132 months)
- event-free survival (adjuvant radiotherapy vs. early salvage radiotherapy):
 - o 89% vs. 88% at 5 years
 - o Hazard ratio (HR) 0.95 (95% confidence interval (CI) 0.75-1.21) P=0.70, heterogeneity p=0.18; I²=42%, fixed effect model
 - o HR 0.89 (95% CI 0.62-1.27) P=0.52, random effect model

	RADICALS-RT	GETUG-AFU 17	RAVES
included patients (n)	1396 (697 vs. 699) (UK, Denmark, Canada, Ireland) recruited between Nov 2007 and Dec 2016	424 (212 vs. 212) (France) recruited between Apr 2008 and June 2016	333 (166 vs. 167) (Australia and New Zealand) recruited between March 2009 and Dec 2015)
median age (years)	65 (60-68) vs. 65 (60-68)	64 (60-68) vs. 64 (59-68)	64 (60-68) vs. 64 (59-68)
median follow-up (months)	60 (range 2-132)	75 (range 0-130)	78 (range 1-222)
design	superiority	superiority	non-inferiority (biochemical progression)
primary outcome	freedom from distant metastases	event-free survival	freedom from biochemical progression
event-free survival (definition of the meta-analysis)	87/697 vs. 82/699 HR 1.10 (95% CI 0.81-1.49)	14/212 vs. 26/212 HR 0.57 (95% CI 0.30-1.08)	25/166 vs. 30/167 HR 0.87 (95% CI 0.51-1.48)

Comments

- the study protocol was registered in PROSPERO (CRD42019132669)
- methodologically and clinically heterogeneity could be discussed
- the power of subgroup analyses is limited by the low event rate overall
- authors stated that the funding body for ARTISTIC had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation or writing of the report;

comment: the co-authors were also authors of the three included studies

Vale CL, Fisher D, Kneebone A et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*. 2020 Sep 28;S0140-6736(20)31952-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8.

Articles included in this study:

5 Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; published online Sept 28.

6 Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1341–52.

7 Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1331–40.

Tabelle 60 Kneebone et al. Lancet Oncol 2020 adjuvant vs. early salvage radiotherapy after prostatectomy (non-inferiority trial)

<p>Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesn GM. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1331-1340. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002437/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: high*</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: unclear*</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: unclear** ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: unclear***</p> <p>comment: *assignment was not masked to investigators or patients</p> <p>**n=166 vs. n=167 patients were randomized; n=7 vs. n=12 did not received study treatment; n=154 vs. n=153 completed follow-up; n=3 vs. n=5 were lost to follow up, n=2 vs. n=4 withdrew consent</p> <p>***authors documented that multiple funders made this study possible: New Zealand Health Research Council, Australian National Health Medical Research Council, Cancer Council Victoria, Cancer Council New South Wales, Auckland Hospital Charitable Trust, Trans-Tasman Radiation Oncology Group, Cancer Research Trust New Zealand, Royal Australian and New Zealand College of Radiologists, Cancer Institute NSW, Prostate Cancer Foundation Australia, and Cancer Australia; authors stated that the funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report / the influence of the funders was rated as unclear</p>
Design	<p>randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial, phase 3</p> <p>NCT00860652 (RAVES)</p> <p>Australia, New Zealand, recruited between March 2009 and Dec 2015</p>
Population	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aged at least 18 years - had undergone a radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate - with pathological staging showing high-risk features defined as positive surgical margins, extraprostatic extension, or seminal vesicle invasion - Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0-1 - postoperative prostate-specific antigen (PSA) concentration of 0-10 ng/mL or less - to be able to start radiotherapy within 4 months of radical prostatectomy <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - androgen deprivation therapy before or after radical prostatectomy - previous pelvic radiotherapy - total hip replacement - evidence of nodal or distant metastases - comorbidities that would interfere with the completion of treatment or 5 years of follow-up

<p>Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesn GM. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1331-1340. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3.</p>	
	comment: patients provided written informed consent before treatment; separate consent was provided for optional translational research sub-studies
Intervention	adjuvant radiotherapy within 6 months of radical prostatectomy
Control	early salvage radiotherapy triggered by a PSA of 0-20 ng/mL or more comment: radiotherapy in both groups was 64 Gy in 32 fractions to the prostate bed without androgen deprivation therapy with real-time review of plan quality on all cases before treatment
Outcome(s)	<p>primary: freedom from biochemical progression at 5 years (defined as the time from the date of randomisation to the date of biochemical progression)</p> <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - time to initiation of androgen deprivation therapy - time to local, regional, and distant progression (defined as the time from the date of randomisation to the date of documented progression) - overall survival (defined as the time from the date of randomisation to the date of death) - quality-of-life outcomes, - anxiety and depression, - adverse events, - disease-specific survival, - quality-adjusted life-years, - cost-utility
Results	<p>n=333 (n(I)=166 vs. n(C)=167)</p> <ul style="list-style-type: none"> - median age: 63.8 (range 44.0-75.0) vs. 63.9 (range 47.3-76.5) - n=154 vs. n=153 completed follow-up - n=7 vs. n=12 did not received study treatment - n=2 vs. n=4 withdrew from trial - n=3 vs. n=5 were classified as lost to follow-up - independent data monitoring committee recommended premature closure of enrolment because of unexpectedly low event rates <ul style="list-style-type: none"> - median follow-up 6.1 years (interquartile range (IQR) 4.3-7.5) - death: n=12 (n(I)=7 vs. n(C)=5) - 84 (50%) patients in the control group had radiotherapy triggered by a PSA of 0.20 ng/mL or more - biochemical progression (I vs. C): n=25 vs. n=30 <p>primary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-year freedom from biochemical progression (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> o 86% (95% confidence interval (CI) 81-92) vs. 87% (95% CI 82-93) o stratified hazard ratio (HR) 1.12 (95% CI 0.65-1.90); P(non-inferiority)=0.15 <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - time to initiation of androgen deprivation therapy (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> o n=15 vs. n=11 o HR 0.70 (95% CI 0.32-1.52) - time to local, regional, and distant progression (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> o n=0 local, n=10 regional or distal vs. n=2 local, n=6 regional or distal

Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesn GM. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1331-1340. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3.

	<ul style="list-style-type: none"> - overall survival (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> o at 5 years: 99% (95% CI 97-100) vs. 98% (95% CI 96-99) o at 8 years: 92% (95% CI 85-99) vs. 97% (95% CI 94-100); n=12 patients had died as of June 30, 2018 (n=7 vs. n=5) - quality-of-life outcomes: not reported - anxiety and depression: not reported - adverse events: <ul style="list-style-type: none"> o grade 2 or worse genitourinary toxicity rate (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=116 (70%) of 166 vs. n=90 (54%) of 167 ▪ Odds Ratio (OR) mixed 0.34 (95% CI 0.17-0.68) P=0.0022 o grade 2 or worse gastrointestinal toxicity rate (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=24 (14%) vs. n=16 (10%) ▪ OR mixed 0.48 (95% CI 0.05-4.88) P=0.53 o erectile dysfunction (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=162 (98%) of 166 vs. n=160 (96%) of 167 - disease-specific survival: <ul style="list-style-type: none"> o was not analysed because of the very low number of events - quality-adjusted life-years: not reported - cost-utility: not reported
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - independent data monitoring committee recommended premature closure of enrolment because of unexpectedly low event rates

Tabelle 61 Parker et al. Lancet 2020 Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT)

Parker CC, Clarke NW, Cook AD. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet. 2020 Sep 28;S0140-6736(20)31553-1. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002429/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: high*</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: unclear*</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: unclear** ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: unclear***</p> <p>comment: *the study was open-label</p> <p>**n=1396 patients were randomized and for n=33 vs. n=54 was documented that no data in the last 18 months were there, but without specification</p> <p>***authors stated that the funder (Cancer Research UK, MRC Clinical Trials Unit, and Canadian Cancer Society) had no role in the design, data collection and analysis of the study / the influence of the funders was rated as unclear</p>
Design	<p>open-label, randomised controlled trial, phase 3</p> <p>NCT00541047, RADICALS-RT (randomization between Nov 2007 and Dec 2016)</p> <p>comment: the protocol contains two separate randomisations with overlapping patient groups and was implemented at 138 trial-accredited centres in Canada, Denmark, Ireland, and the UK</p> <p>participants were randomly assigned shortly after radical prostatectomy to adjuvant or salvage postoperative radiotherapy (RADICALS-RT), and, in patients planned for postoperative radiotherapy, to 0 versus 6 months versus 24 months of hormone therapy (RADICALS-HD)</p> <p>this publication reported results from the radiotherapy timing randomisation, RADICALS-RT, comparing the addition of immediate postoperative radiotherapy (research) to a salvage postoperative radiotherapy policy (control)</p>
Population	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients with non-metastatic adenocarcinoma of the prostate - after radical prostatectomy - postoperative PSA of 0.2 ng/mL or less - at least one risk factor (pathological T-stage 3 or 4, Gleason score of 7–10, positive margins, or preoperative PSA ≥ 10 ng/mL)
Intervention	adjuvant, immediate postoperative radiotherapy
Control	observational policy with salvage postoperative radiotherapy for PSA biochemical progression (PSA ≥ 0.1 ng/mL or three consecutive rises)
Outcome(s)	<p>primary: freedom from distant metastases at 10 years (FFDM)</p> <p>comment: primary outcome was amended during the study</p>

Parker CC, Clarke NW, Cook AD. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Sep 28;S0140-6736(20)31553-1. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1.

	<p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - survival - disease-specific survival - biochemical progression-free survival (added in 2018 to facilitate the ARTISTIC meta-analysis)* - freedom from non-protocol hormone therapy - safety - patient-reported outcomes <p>* defined as freedom from PSA of 0.4 ng/mL or greater following postoperative radiotherapy, or PSA of more than 2.0 ng/mL at any time, or clinical progression, or initiation of non-protocol hormone therapy, or death from any cause</p>
Results	<p>n=1396 (n(I)=697 vs. n(C)=699)</p> <ul style="list-style-type: none"> - median age 65 years (interquartile range (IQR) 60-68) - median PSA at diagnosis was 7.9 ng/mL - n(I)=647 (93%) vs. n(C)=228 (33%) reported radiotherapy within 6 months or rather 8 years after randomisation <p>- median follow-up 4.9 years (IQR 3.0-6.1) (March 21, 2019)</p> <p>primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FFDM at 9 years (authors documented that the number of events observed was not yet near the target number of events) <p>secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-year biochemical progression-free survival (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> o 85% vs. 88% o biochemical progression: n=169 (n(I)=87 vs. n(C)=82) o HR 1.10 (95% confidence interval (CI) 0.81-1.49) P=0.56 - freedom from non-protocol hormone therapy at 5 years: <ul style="list-style-type: none"> o 93% vs. 92% o HR 0.88 (95% CI) 0.58-1.33) P=0.53 - radiation therapy toxicity: <ul style="list-style-type: none"> o serious adverse events: n=46 (n(I)=33 vs. n(C)=13) o most common (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ▪ diarrhoea grade 1/2 at 2 years 260 (38%) vs. n=112 (16%) ▪ cystitis grade 1/2 at 2 years n=171 (25%) vs. n=84 (12%) ▪ proctitis grade 1/2 at 2 years n=149 (22%) vs. n=47 (7%) ▪ haematuria grade 1/2 at 2 years n=71 (11%) vs. n=25 (4%) - self-reported urinary incontinence at 1 year: <ul style="list-style-type: none"> o mean score: 4.8 vs 4.0 P=0.0023
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - authors documented that asking was not deemed feasible - the sample size target was originally approximately 2600 patients recruited over 5.5 years and followed up for a further 7 years - authors documented that the follow-up is at this time insufficient to reliably report long-term outcomes such as FFDM - authors documented that during the period since RADICALS-RT started recruitment, new evidence has suggested that men receiving salvage radiotherapy may benefit from the addition of hormone therapy - authors documented that it became apparent after the EORTC 22911 and SWOG 8794 trials were published that patient outcomes were better than previously reported;

Parker CC, Clarke NW, Cook AD. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet. 2020 Sep 28;S0140-6736(20)31553-1. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1.

- the RADICALS team instigated discussions with two other then-recruiting trials addressing radiotherapy timing, RAVES and GETUG-AFU 17 which led to the ARTIS-TICsargos meta-analysis
- given the ability of the metaanalysis to attain power for disease-specific survival, and based on the observed event rate from external sources, the RADICALS team amended the primary outcome of the RADICALS-RT comparison to FFDM that would have greater power at any given time

Tabelle 62 Sargos et al. Lancet Oncol 2020 adjuvant vs. salvage radiotherapy + ADT in localised PCa (GETUG-AFU 17)

<p>Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1341-1352. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002438/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: high*</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: unclear*</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: unclear** ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: unclear</p> <p>comment: *the study design was open-label</p> <p>**212 vs. 212 patients were randomized; 205 vs. 115 started treatment (ITT analysis was documented; n=5 vs. n=3 withdrew consent, n=1 vs. n=0 missing data, n=0 vs. n=7 lost to follow-up, for QOL was documented that missed data were not replaced)</p> <p>the study sponsor (Unicancer) was responsible for study design, data collection, data analysis, data interpretation, writing of the report, and the decision to submit for publication; the funder of the study (Ipsen) conducted a courtesy review of the draft manuscript, but was not involved in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report</p>
Design	<p>randomised, open-label, phase 3 trial</p> <p>(NCT00667069, GETUG-AFU 17)</p> <p>French, randomization between March 2008 and June 2016</p>
Population	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - men aged at least 18 years - Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 1 or less - localised adenocarcinoma of the prostate - treated with radical prostatectomy - with or without pelvic lymph node dissection - pathologically-staged pT3a, pT3b, or pT4a (with bladder neck invasion), pNx (without pelvic lymph nodes dissection), or pN0 (with negative lymph nodes dissection) disease - had positive surgical margins <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - surgical or chemical castration, or an abnormal testosterone level - positive lymph nodes at pathology
Intervention	immediate adjuvant radiotherapy
Control	delayed salvage radiotherapy at the time of biochemical relapse
Outcome(s)	primary: event-free survival

Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1341-1352. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X.

	<p>(time from random assignment to the first documented event, either disease relapse (loco-regional or metastatic), biochemical progression, or death)</p> <p>secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - overall survival (defined as the time from randomisation to death from any cause), - metastasis-free survival (defined as the time from random assignment to the first documented metastasis or death from any cause), - incidence of acute and late toxic effects, - change in QOL from baseline until December, 2017 (QLQ-C30 and QLQ-PR25 instruments), - functional dependence in patients older than 75 years (assessed by Instrument Activities of Daily Living scale [IADL])
Results	<p>n=424 (n(I)=212 vs. n(C)=212)</p> <ul style="list-style-type: none"> - median age at random assignment: 63.8 years (IQR 59.7–67.9) - 115 (54%) of 212 patients initiated study treatment after biochemical relapse in the salvage radiotherapy group - 205 (97%) of 212 patients started treatment in the adjuvant group - n(I)=7 vs. n(C)=97 of randomized patients were classified as excluded because of consent withdrawn, lost to follow-up or other reasons - on May 20, 2016, the IDMC recommended early termination of enrolment because of unexpectedly low event rates - at that time, 12 (5%) of 242 events needed for the primary outcome analysis had been reported → authors stated that the planned analysis would have been many years away
	<ul style="list-style-type: none"> - median follow-up: 75 months (interquartile range (IQR) 50–100) (74 months (47–100) vs. 78 months (52–101) (Dec 19, 2019) - death (I vs. C): n=24 (n=14 (7%) vs. n=10 (5%)) - 5-year event-free survival (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> o 92% (95% confidence interval (CI) 86–95) vs. 90% (85–94) o HR 0.81 (95% CI 0.48–1.36) log-rank P=0.42 o events: n=58 (n(I)=25 vs. n(C)=33) o I: seven with biochemical progression alone, six with biochemical progression associated with disease progression, one with disease progression without biochemical progression, and 11 with death as the first event o C: 13 with biochemical progression alone, nine with biochemical progression associated with disease progression, four with disease progression without biochemical progression, and seven with death as the first event - 5-year overall survival (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> o 96% (95% CI 92–98) vs. 99% (96–100) o HR 1.60 (95% CI 0.71–3.60) P=0.25 - authors documented that metastasis-free survival data were not sufficiently mature for comparison of randomised study groups - acute toxic effects: n=184 (87%) of 212 patients vs. 93 (44%) of 212 patients <ul style="list-style-type: none"> o acute grade 3 or worse toxic effects (I vs. C): n=10 <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=6 (3%) of 212 patients vs. n=4 (2%) of 212 patients ▪ serious adverse events: n=3 (urinary retention, bowel obstruction, and insulin-dependent diabetes)

Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1341-1352. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ acute genitourinary adverse events of grade 2 or worse: <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=37 (17%) of 212 patients vs. n=9 (4%) of 212 patients ○ acute gastrointestinal adverse events of grade 2 or worse: <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=23 (11%) of 212 patients vs. n=9 (4%) of 212 patients - late toxic effects: n=196 (92%) of 212 patients vs. 90 (42%) of 212 patients <ul style="list-style-type: none"> ○ late grade 2 or worse genitourinary toxicities (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=125 (59%) of 212 patients vs. n= 46 (22%) of 212 patients ○ late genitourinary adverse events of grade 2 or worse (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=58 (27%) of 212 patients vs. n=14 (7%) of 212 patients ○ late erectile dysfunction: n=77 (36%) vs. n=27 (13%) ○ late erectile dysfunction grade 2 or worse (I vs. C): <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=60 (28%) of 212 patients vs. n= 17 (8%) of 212 patients
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - authors documented that 718 patients should be enrolled and that the independent data monitoring committee recommended early termination of enrolment because of unexpectedly low event rates on May 20, 2016 - authors documented a lack of statistical power to reach conclusions on efficacy - authors documented that the trial was not powered to study long-term outcomes such as overall survival and metastasis-free survival, even with longer follow-up - authors documented that the results could be questionable in terms of the addition of androgen deprivation to postoperative radiotherapy, highlighting potential over-treatment in both study groups - study group had been contacted by the RADICALS team to participate in the ARTIS-TIC meta-analysis

1.9.13. PSMA-PET (CT)-Diagnostik

Tabellenverzeichnis

Einzelstudie

Tabelle 1 Hofman et al. Lancet 2020 / PSMA-PET-CT in patients with high-risk PCa before surgery or radiotherapy (proPSMA)

Systematische Übersichtsarbeiten

Tabelle 2 Abrams-Pompe et al. Eur Urol Oncol 2020 / MR and PET/CT in primary staging of PCa

Tabelle 3 Crocero et al. J Urol 2021 Detection rate of PSMA Tracer for PET/CT in recurrent PCa

Tabelle 4 Evangelista et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020 / PET/MRI in PCa

Tabelle 6 Satapathy et al. AJR Am J 2020 / Diagnostic accuracy of (68) Ga-PSMA PET/CT for initial detection in suspected PCa

Tabelle 5 Tu et al. Front Oncol 2020 / PSMA-PET-CT for preoperative lymph node staging in high-risk PCa

Tabelle 63 Hofman et al. Lancet 2020 / PSMA-PET-CT in patients with high-risk PCa before surgery or radiotherapy (proPSMA)

Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet. 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209449/
Assessment (Risk of bias Tool)	<p>Selection bias randomization: low concealment and unpredictability: low</p> <p>Performance bias blinding of participants and staff: high</p> <p>Detection bias blinding of evaluation: unclear</p> <p>Attrition bias lost to follow-up: low ITT-analysis: low</p> <p>Reporting bias selective result presentation: low</p> <p>Other bias conflict of interest/ sponsoring: low</p> <p>comment: baseline characteristics - overall median age (IQR) was 69.0 years (63.0–73.5), control group: 68.0 years (62.5–72.0) vs. intervention group: 70.0 years (64.0–74.0)</p> <p>Imaging was interpreted by experienced radiologists and nuclear medicine specialists, some of whom were further involved with the trial.</p>
Design	<p>randomized controlled trial Australia, 10 hospitals recruitment between March 22, 2017, to Nov 2, 2018 Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ANZCTR12617000005358 (proPSMA)</p>
Population	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untreated, biopsy-proven adenocarcinoma of the prostate 2. Patient is being considered for curative-intent treatment with radical prostatectomy or radiotherapy 3. Patients must have high-risk features including at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> o PSA \geq 20.0 ng/ml within 12 weeks prior to randomisation o Gleason grade group 3, 4 or 5 o Clinical stage \geq T3 4. Age \geq 18 years 5. Patient has provided written informed consent for participation in this trial 6. In the opinion of investigator, willing and able to comply with required study procedures <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient has had any prior therapy for prostate cancer 2. Patient has undergone, within 8 weeks prior to randomisation, imaging for the primary purpose of staging pelvic nodal or distant metastatic disease of prostate cancer 3. A history of other active malignancy within the last 2 years, with the exception of non-melanoma skin cancer or melanoma in-situ 4. Prostate cancer with significant sarcomatoid or spindle cell or neuroendocrine small cell components 5. Significant intercurrent morbidity that, in the judgment of the investigator, would limit compliance with study protocols
Intervention	gallium-68 PSMA-11 PET-CT

Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet. 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.

Control	conventional imaging with CT and bone scanning comment: first-line imaging was done within 21 days following randomization patients crossed over unless three or more distant metastases were identified																														
Outcome(s)	<p>Primary endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> - detection of metastatic disease (accuracy - area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve) (first-line imaging, pelvic nodal (N) or distant metastatic (M) disease) <p>Secondary endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> - impact of first -line diagnostic imaging on choice of therapy - occurrence of equivocal study results - occurrence of patients who were upstaged by second-line diagnostic imaging or detection of additional metastases - impact of second-line diagnostic imaging on choice of therapy - time to clinical treatment failure defined by biochemical failure, development of metastatic disease or commencement of salvage therapy - total cost of diagnostic evaluation - total patient radiation exposure (mSv) - reporter agreement in interpretation of on-site readers providing clinical care and those of the central imaging laboratory readers - number of adverse events 																														
Results	<p>n=302 men were randomly assigned (n(C)=152 vs. n(I)=150)</p> <ul style="list-style-type: none"> - two patients withdrew before first-line imaging and were replaced - median age 69.0 (IQR 63.0-73.5) years - median PSA 10.2 (IQR 6.6-17.1) ng/mL - ISUP grade 5 n=131 (44%) <ul style="list-style-type: none"> o 295 (98%) men with follow-up o pelvic nodal or distant metastatic disease: n=87 (30%) <p><u>primary outcome:</u></p> <p>Diagnostic accuracy to detect pelvic or nodal distant metastatic disease:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>First line PSMA PET/CT (I) n=145</th> <th>First line Conventional Imaging (C) n=150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>True positive</td> <td>34</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>False positive</td> <td>2</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>False negative</td> <td>6</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>True negative</td> <td>103</td> <td>94</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Sensitivity (95% CI)</td> <td>85% (74% - 96%)</td> <td>38% (24%-52%)</td> </tr> <tr> <td>Specificity (95% CI)</td> <td>98% (95% - 100%)</td> <td>91% (85%-97%)</td> </tr> <tr> <td>Accuracy (95% CI)</td> <td>94% (91%-98%)</td> <td>75% (68%-82%)</td> </tr> <tr> <td>AUC (95% CI)</td> <td>92% (88% - 95%)</td> <td>65% (60%-69%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>AUC=area under the curve, CI=confidence interval</p>		First line PSMA PET/CT (I) n=145	First line Conventional Imaging (C) n=150	True positive	34	18	False positive	2	9	False negative	6	29	True negative	103	94	Missing	3	2	Sensitivity (95% CI)	85% (74% - 96%)	38% (24%-52%)	Specificity (95% CI)	98% (95% - 100%)	91% (85%-97%)	Accuracy (95% CI)	94% (91%-98%)	75% (68%-82%)	AUC (95% CI)	92% (88% - 95%)	65% (60%-69%)
	First line PSMA PET/CT (I) n=145	First line Conventional Imaging (C) n=150																													
True positive	34	18																													
False positive	2	9																													
False negative	6	29																													
True negative	103	94																													
Missing	3	2																													
Sensitivity (95% CI)	85% (74% - 96%)	38% (24%-52%)																													
Specificity (95% CI)	98% (95% - 100%)	91% (85%-97%)																													
Accuracy (95% CI)	94% (91%-98%)	75% (68%-82%)																													
AUC (95% CI)	92% (88% - 95%)	65% (60%-69%)																													

Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.

	<p><u>secondary outcomes:</u></p> <p>impact on choice of therapy: (I vs C, n (95% CI))</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ change in management intent or modality, or change in modality delivery: n=41 (28%; 21-36) vs n=23 (15%; 10-22), p=0.008 <p>equivocal findings: (I vs C, n (%; 95% CI))</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ total n=11 [7%; 4-13] vs n=35 [23%; 95% CI 17-31], p<0.0001 ○ pelvic nodal n=2 [1%, 0-5] vs n=9 [6%; 3-11], p=0.0047 ○ distant metastases n=10 [7%, 3-12] vs n=32 [21%; 15-28], p<0.0001 <p>patients who were upstaged: (I vs C n (%; 95% CI))</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ change of stage after second-line imaging: n=33 (22% [16-30]) vs n=20 (14% [95% CI 9-22]) ○ change in stage correct (compared with reference standard): n=26 (18% [12-25]) vs n=3 (2% [0-6]) <p>time to clinical treatment failure: -</p> <p>total cost of diagnostic evaluation: -</p> <p>total patient radiation exposure (mSv): median (IQR), I vs C, n=148 vs. n=152</p> <ul style="list-style-type: none"> - first line scan (mSv), total 11.9 (8.1, 17.5); 8.0 (7.2, 9.2) vs 17.4 (15.3, 21.9) - CT radiation (mSv), total 6.6 (4.7, 9.5); 7.0 (4.5, 9.2) vs 6.5 (5.0, 10.1) - bone scan (mSv), total 10.7 (9.3, 12.2); 10.7 (9.2, 12.1) vs 10.6 (9.4, 12.3) - PSMA PET/CT (mSv), total 8.0 (7.2, 9.3); 8.0 (7.2, 9.2) vs 8.0 (7.1, 9.3) - second line scan (mSv), total 11.2 (7.9, 18.0); 18.1 (15.6, 21.0) vs 8.0 (7.1, 9.3) - first and second line scan (mSv), 25.7 (22.1, 30.4); 25.7 (21.9, 29.8) vs 25.6 (22.1, 31.4) <p>reporter agreement in interpretation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PSMA PET-CT: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nodal disease ($\kappa=0.87$ [95% CI 0.81-0.94]) ▪ distant disease ($\kappa=0.88$ [95% CI 0.84-0.92]) <p>number of adverse events:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ no adverse events to ^{68}Ga-PSMA-11 were reported
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - n=152 patients received to first-line CT and bone scan, n=148 patients received first-line imaging - these patients were included in secondary endpoint analysis; n=150 vs. n=145 were included in the primary endpoint analysis (authors documented n=1 patient classified as lost-to-follow-up in each group, as well as n=2 patients in the PSMA-PET-CT group withdrew after second-line imaging) - The reference standard regarding the presence of pelvic nodal or distant metastases was determined by each site's principal investigator at 6 months (plus or minus 30 days) after randomisation using a predefined composite panel encompassing histopathologic, imaging, clinical, and biochemical findings.

Tabelle 64 Abrams-Pompe et al. Eur Urol Oncol 2020 / MR and PET/CT in primary staging of PCa

<p>Abrams-Pompe RS, Fanti S, Schoots IG et al. The Role of Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Primary Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol Oncol. 2020 Nov 30;52588-9311(20)30178-4. doi: 10.1016/j.euo.2020.11.002. Online ahead of print.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272865/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review
Sources	MEDLINE, Web of Science (between 2012 and 2020)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - considering patients with biopsy-proven, newly diagnosed PCa - underwent MRI and/or PET CT for further disease assessment - with respect to tumor (T), LN (N) and distant metastasis (M) status - original articles and brief correspondences
Outcome(s)	(individual study endpoint), detection rate, sensitivity, specificity, accuracy, negative (NPV) and positive (PPV) predictive values
Quality of evidence	<p>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) scoring system (risk of bias assessment)</p> <p>the quality of included studies differed widely and was overall moderate</p> <p>for T and N status, risk of bias was rated lower than that of M status; regarding index test and patient selection, concerns of applicability were rated higher than the reference of standard; varying imaging techniques or interpretation by different readers without standardized reporting contributed to a higher rate of applicability concerns with respect to the index test; Regarding patient selection, some studies included only preselected patients and were therefore rated as high concerns of applicability</p>
Results	<p>n=139 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=99 studies (71%) with retrospective, n=40 studies (29%) with prospective design, - n=1 randomized controlled trial within 40 prospective studies - sample size: ranging from 10 to 1045 patients - most studies did not have a comparator group - some studies investigated conventional imaging techniques (CT or bone scintigraphy) as comparator, some compared MRI with PET/CT <p>authors summarized the results narratively</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=83 records included for T staging* <ul style="list-style-type: none"> o n=15 with prospective design, o study populations were heterogeneous, o most frequently the mean/median prostate-specific antigen (PSA) was ≤ 10 ng/mL and Gleason score (GS) was ≤ 7 o n=6 studies focused on higher-risk patients o MRI techniques differed among studies o most studies included pre- and postbiopsy MRI results o the definition of extraprostatic extension (EPE) varied between studies o mpMRI: <ul style="list-style-type: none"> ▪ sample size and event rate among included studies and confidence intervals differed widely ▪ sensitivity varied (0-100%) between different studies on MRI

Abrams-Pompe RS, Fanti S, Schoots IG et al. The Role of Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Primary Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol Oncol. 2020 Nov 30;S2588-9311(20)30178-4. doi: 10.1016/j.euo.2020.11.002. Online ahead of print.

- interpretation of mpMRI might vary between different readers, with an assumed benefit for radiologists with high level of MRI experience
- overall accuracy increased with the use of PIRADS (standardized reporting system for mpMRI)
- authors documented that to date, no studies compared directly the quality and performance of MRI scans performed in academic versus non-academic settings
- PSMA-PET:
 - most studies included intermediate- or high-risk patients
 - PSMA-PET/CT or PET/MRI (whole-body imaging combined with local staging)
 - n=11 studies documented the use of 68Ga-PSMA-PET/CT or PET/MRI for local tumor staging of primary PCa with mixed results
 - most studies included only small patient cohorts or had few events, inherent with high level of uncertainty, resulting in a wide range of reported sensitivity (0-94% for EPE; 11-94% for SVI)
 - most studies reported better performance for imaging techniques (mostly MRI), although external validation is pending
- n=47 records included for N staging*
 - n=17 with prospective design
 - most studies relied on intermediate- or high-risk patients
 - n= 13 compared different imaging modalities
 - heterogeneous studies
 - wide range of sensitivity and specificity—from 10% to 100% and from 33% to 100%, respectively
 - mpMRI:
 - n=19
 - large variation in patient sample and MRI techniques
 - range of sensitivity: 14% to 100%
 - PSMA:
 - n=24 studies examined the performance of 68Ga-PSMA-PET
 - overall specificity 80-100%
 - varying sensitivity 33-100%
 - most studies limited by small sample size and low event rates (large confidence intervals, 0-100%)
 - size of lymph node metastases (LNMs) was a limiting factor
 - external validation is pending
 - n=6 studies compared MRI with PSMA-PET/CT or PET/MRI with inconclusive results
 - 11C-choline:
 - n=5 studies
 - sensitivity ranged between 10% and 70%
 - specificity ranged between 76% and 100%
 - studies were heterogeneous with respect to sample size, patient characteristics, or number of examined LN
 - 11C-acetate:
 - n=3 reports, prospective (n=9-102 patients)
 - sensitivity and specificity were 68% and 78%, respectively
 - 18F-fluorocholine:
 - n=5 studies
 - sensitivity ranged between 10% and 78%
 - specificity ranged between 69% and 100%

Abrams-Pompe RS, Fanti S, Schoots IG et al. The Role of Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Primary Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Oncol.* 2020 Nov 30;52588-9311(20)30178-4. doi: 10.1016/j.euo.2020.11.002. Online ahead of print.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 18F-fluciclovine: <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=3 studies (26-28 patients) ▪ sensitivity between 14% and 76% ▪ specificity between 86% and 100% - n=24 records included for M staging <ul style="list-style-type: none"> ○ n=10 with prospective design (1 RCT on PSMA-PET/CT) ○ sensitivity 80-100% ○ WB-MRI: <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=6 studies on WB-MRI and n=3 on pelvic MRI for M staging in newly diagnosed PCa ▪ sensitivity to predict bone metastases 74-100% ▪ specificity to predict bone metastases 83-100% ▪ study populations and event rates were heterogeneous (wide confidence intervals) ○ PSMA: <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=6 studies ▪ PSMA-PET/CT vs conventional imaging (bone scintigraphy and/or CT/MRI), SPECT, MRI or others ▪ Hofman et al [128]: multicenter, two-arm randomized study comparing PSMA-PET/CT with conventional imaging modalities (contrast enhanced CT and bone scan with SPECT-CT) ▪ n=302 patients with high-risk characteristics ▪ accuracy for PSMA-PET vs conventional staging (92% vs 65%) for the entire cohort (N and M staging) as well as for distant metastases (95% vs 74%) ▪ sensitivity and specificity: 92% and 99% compared to 54% and 93% ○ 18F-sodiumfluoride: <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=6 studies (37-211 patients) ▪ sensitivity: 88-100% ○ 18F-fluorocholine: <ul style="list-style-type: none"> ▪ n=6 studies (18-143 patients) ▪ sensitivity 80-100% ▪ specificity 91-100% <p>* studies with histological confirmation by radical prostatectomy (RP) or pelvic lymph node dissection (PLND) as the “gold” standard of reference</p>
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - authors documented a heterogeneity of the studies - authors documented that most studies did not have a comparator group - results were summarized narratively and were not combined within a meta-analysis <p>Randomized controlled trial included in this publication:</p> <p>[128] Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membraneantigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. <i>Lancet</i> 2020;395:1208-16.</p>

Tabelle 65 Crocerozza et al. J Urol 2021 Detection rate of PSMA Tracer for PET/CT in recurrent PCa

<p>Crocerozza F, Marchioni M, Novara G et al. Detection Rate of Prostate Specific Membrane Antigen Tracers for Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Prostate Cancer Biochemical Recurrence: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Urol. 2021 Feb;205(2):356-369. doi: 10.1097/JU.0000000000001369. Epub 2020 Sep 16.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32935652/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review, meta-analysis, network meta-analysis
Sources	MEDLINE, Web of Science and Embase (from Jan 2012 to Feb 2020)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - concerning patients with BCR (biochemical recurrence) after RP (radical prostatectomy) and/or RT (radiation therapy) as primary treatment - evaluating the utility of PSMA PET/CT for secondary staging - either no control group (ie detection of recurrence with PSMA PET/CT alone) or a comparative study with other PET/CT tracers - outcome: patient specific overall detection rate - study Design: retrospective or prospective studies - a minimum cohort size of 10 patients, 1 or more arms <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - editorial comments, meeting abstracts, case reports and letters to the editor - included both staging and restaging patients in the same cohort - patients undergoing previous salvage therapies or treated with systemic therapy only (androgen deprivation therapy or chemotherapy) - focused only on finding metastases in specific body areas
Outcome(s)	<p>primary outcome: overall detection rate (DR)</p> <p>defined as the proportion of patients with BCR with positive PSMA PET/CT scan over the total number of patients who performed the PSMA PET/CT scan</p> <p>detection rates for PSA (prostate specific antigen), GS (Gleason Score) and PSA kinetics categories were recorded to perform subgroup analysis of data</p>
Quality of evidence	<p>QUADAS-2 risk assessment tool was used to evaluate the risk of bias</p> <p>a low risk of bias was found in most of the included studies</p>
Results	<p>n=43 studies, n=5832 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=34 studies were included in the meta-analysis (n=5439 patients) - n=9 studies were included in the network meta-analysis - n=22 studies used 68Ga-PSMA-11 as PET tracer, - n=5 used 68Ga-PSMA-I&T, - n=1 used 68Ga-THP-PSMA, - n=4 used 18F-DCFPyL - n=2 used 18F-PSMA-1007 <p>results of the meta-analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - overall pooled estimated DR: 74.1% (95% CI 69.2-78.5%) - there were no statistically significant differences when comparing the tracers - high heterogeneity between studies (I2 93.0%, p <0.001) - subgroups analysis: <ul style="list-style-type: none"> o PSA level: highest level of heterogeneity was present in studies including patients with a PSA <0.2 ng/ml (I2 82%, p <0.001)

Crocerozza F, Marchioni M, Novara G et al. Detection Rate of Prostate Specific Membrane Antigen Tracers for Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Prostate Cancer Biochemical Recurrence: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Urol. 2021 Feb;205(2):356-369. doi: 10.1097/JU.0000000000001369. Epub 2020 Sep 16.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ GS: overall DR for GS 7 or less 67.7% (95% CI 50.8%-81.0%) with I2 74% p[0.009], and of 78.8% (95% CI 55.7%-91.7%) with I2 97% p <0.001 for GS above 7 <p>results of the network meta-analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - studies compared a PSMA tracer to another PET/CT radiotracer - n=438 men - no statistically significant difference could be found - high risk of heterogeneity (p[0.004] and inconsistency (p[0.002]) - Egger test showed a low risk of publication bias (p[0.236])
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - the protocol was registered (PROSPERO, CRD42020149657) - the funnel plot suggested the possible existence of publication bias

Tabelle 66 Evangelista et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020 / PET/MRI in PCa

Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Sep 8. doi: 10.1007/s00259-020-05025-0. Online ahead of print.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901351/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review and meta-analysis
Sources	PubMed, Scopus, and Web of Science (from 2013 up to 23rd March 2020)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sample size of more than ten patients - the article included enough raw data to enable the completion of a 2 × 2 contingency table (or the authors made said data available on request) <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reviews, clinical reports, abstracts of meetings, and editorials - the qualitative analysis excluded reports that did not consider hybrid PET/MRI scanners or that enrolled a very low number of patients (< 5)
Outcome(s)	detection rate of PET/MRI, with its sensitivities, specificities
Quality of evidence	<p>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2)</p> <p>the risk of bias for patient selection was high in many papers</p> <p>the flow and timing were also high in 17 studies</p> <p>the applicability of the studies was adequate in most cases, but unclear as regards the reference standard in 18 of them</p>
Results	<p>n=50 studies, n=2059 patients (included within the qualitative analyses)</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=30 studies with retrospective and n=20 study with prospective design - disease staging (n = 24 studies; totally, 940 patients) - restaging (n = 16; totally 844 patients) - both staging and restaging (n = 10; totally 275 patients) - most frequently used: radiolabeled PSMA tracer (n=34 studies) <p>meta-analysis (n=23 studies, n=2104 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> - primary lesions: <ul style="list-style-type: none"> o n=11 studies o heterogeneity between the studies ranged between 0 and 98.3% - restaging: <ul style="list-style-type: none"> o n=12 studies o pooled detection rate 80.9% (95% CI 73.0–86.9%) o pooled detection rate using PET/MRI with radiolabeled PSMA: 81.8% o pooled detection rate using PET/MRI radiolabeled choline: 77.3% o heterogeneity between the studies was high (> 80%) o studies that compared PET/CT with PET/MRI in the same population: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pooled detection rates 95.4% (95% CI 87.0–98.5) and 93.9% (95% CI 85.4–97.6), respectively ▪ heterogeneity among the studies was >80% <p>Pooled sensitivity and specificity for staging:</p>

Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Sep 8. doi: 10.1007/s00259-020-05025-0. Online ahead of print.

Site of disease (type of analysis)	Pooled sensitivity (95% CI) Heterogeneity (P value) I-square (%)	Pooled specificity (95% CI) Heterogeneity (P value) I-square (%)
Primary tumor (per-lesion)	61.5% (40.6–79.8) 0.39 (0.531) 0	90.9% (80–97) 8.05 (0.005) 87.6
Primary tumor (per-patient)	94.9% (87.5–98.6) 3.14 (0.076) 68.2	62.5% (43.7–78.9) 0.32 (0.571) 0
Primary tumor (sextant-based)	79.3% (76–82.3) 68.28 (< 0.005) 98.3	83.4% (80.2–86.3) 27.16 (< 0.005) 96.3
Lymph node metastases (per-lesion)	64.3% (44.1–81.4) 2.85 (0.091) 64.9	97.4% (91–99.7) 3.91 (0.048) 74.4
Lymph node metastases (per-patient)	66.7% (49.8–80.9) 0.58 (0.748) 0	93.4% (87.5–97.1) 37.12 (< 0.005) 94.6
CI confidence interval		
descriptive results:		
- PET/CT vs. PET/MRI		
<ul style="list-style-type: none"> o n=7 studies o overall discrepancy in PET-positive findings between PET/CT and PET/MRI was very low o agreement between the two methods was high (range 71 to 95%) 		
- PET/MRI vs mpMRI		
<ul style="list-style-type: none"> o some articles o PET/MRI achieved a higher primary tumor detection rate than mpMRI (three studies) o PET/MRI was more sensitive than mpMRI in identifying primary tumor in the peripheral zone of prostate gland (two studies) o mpMRI provided more information about disease recurrence in the prostatic fossa o for the detection of lymph node and distant metastases, PET/MRI was more sensitive than mpMRI, in both staging (one study) and restaging (two studies) 		
Comments	- there was evidence of publication bias (funnel plot)	

Tabelle 67 Satapathy et al. AJR Am J 2020 / Diagnostic accuracy of (68) Ga-PSMA PET/CT for initial detection in suspected PCa

Satapathy S, Singh H, Kumar R, Mittal BR. Diagnostic accuracy of 68 Ga-PSMA PET/CT for initial detection in patients with suspected prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2020 Jul 22. doi: 10.2214/AJR.20.23912. Online ahead of print.	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755196/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic reviews and meta-analysis
Sources	PubMed, Scopus and Embase, handsearch (through April 30, 2020)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reported on the diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT - initial detection of suspected PCa - using follow-up histopathology as the reference standard - suspicion of PCa was based on lower urinary tract symptoms, elevated serum PSA, abnormal digital rectal examination (DRE) or abnormal TRUS - full length articles - included at least five patients - biopsy-naïve patients and studies in patients with prior negative biopsies <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - studies in patients with PCa proven by biopsy prior to 68Ga-PSMA PET/CT - Reviews, bioavailability studies, case reports, letters to editor, conference abstracts - articles with less than 5 patients - radiotracers other than 68Ga-PSMA - evaluating the role of PET/MR
Outcome(s)	<p>number of true and false positives, and of true and false negatives</p> <p>histopathology as the reference standard</p> <p>pooled estimates of diagnostic test accuracy, including sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and summary receiver operating characteristics (SROC) curve</p>
Quality of evidence	<p>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies – 2 (QUADAS 2) tool</p> <p>overall risk of bias was assessed as low for most studies</p> <p>low risk of bias with respect to patient selection</p> <p>all studies had unclear risk of bias for the reference standard (interpretation of the biopsy results was not stated to be blinded to the PET/CT results)</p> <p>low concern regarding applicability for patient selection, index test, reference standard, and flow and timing</p>
Results	<p>n=7 studies, n=389 patients (range 15-118 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=2 studies with retrospective and n=5 studies with prospective design - mean/median age 67.7 years (range 43-90 years) - n=4 studies included biopsy-naïve patients, - n=3 studies included patients with prior negative biopsies <p>for initial diagnosis of PCa using 68Ga-PSMA-PET/CT (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled sensitivity: 0.97 (95% CI 0.90-0.99) - pooled specificity: 0.66 (95% CI 0.52-0.78) - positive likelihood ratio: 2.86 (95% CI 1.95-4.20)

<p>Satapathy S, Singh H, Kumar R, Mittal BR. Diagnostic accuracy of 68 Ga-PSMA PET/CT for initial detection in patients with suspected prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2020 Jul 22. doi: 10.2214/AJR.20.23912. Online ahead of print.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> - negative likelihood ratio: 0.05 (95% CI 0.01-0.15) - pooled diagnostic odds ratio: 61 (95%CI 18-207) - area under the SROC curve: 0.91 (95% CI 0.88-0.93) <p>for clinically significant PCA (n=5 studies, %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled sensitivity: 0.99 (95% CI 0.88-1.00) - pooled specificity: 0.49 (95% CI 0.36-0.62) - pooled positive likelihood ratio: 1.9 (95% CI 1.5-2.5) - pooled negative likelihood ratio: 0.02 (95% CI 0.00-0.28) - pooled diagnostic odds ratio: 108 (95% CI 7-1770) - area under the SCOC curve: 0.86 (95% CI 0.82-0.88) <p>included studies were clinically heterogeneous with respect to the study design, activity administered and criteria for determination of PET positivity</p> <p>statistical heterogeneity was noted for the pooled estimate of specificity (I² = 61%, p=0.02)</p> <p>statistical heterogeneity for pooled sensitivity (I² = 22.5%); positive likelihood ratio (I² = 18.9%) and negative likelihood ratio (I² = 0%)</p>
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - funnel plot did not indicate any evidence of publication bias

Tabelle 68 Tu et al. Front Oncol 2020 / PSMA-PET-CT for preoperative lymph node staging in high-risk PCa

<p>Tu X, Zhang C, Liu Z et al. The Role of 68 Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients With Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. Front Oncol. 2020 Aug 18;10:1365. doi: 10.3389/fonc.2020.01365. eCollection 2020.</p>	
Link	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33014777/
AMSTAR 2 rating	low
Design	systematic review and meta-analysis
Sources	PubMed, Embase, and the Cochrane Library (up to May 2020)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - investigating accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT - primary lymph node staging before radical prostatectomy and PLND - patients did not received other treatment (hormone treatment, pelvic radiation, or chemotherapy) for PCa previously - no previous/concurrent other malignancies - relevant data could be extracted <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evaluated the utility of the 68Ga-PSMA PET/CT in the secondary staging - case reports or series conference abstracts, and reviews
Outcome(s)	pooled sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), diagnostic odds ratio (DOR), and the summary receiver operating characteristic (SROC) curve with an area under the curve (AUC), Positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR)
Quality of evidence	<p>Quality Assessment Tool for Diagnosis Accuracy Studies (QUADAS-2)</p> <p>patient selection domain: three studies were rated as unclear risk</p> <p>reference standard: four studies were rated as unclear risk</p> <p>flow and timing: three studies were considered to be at high risk</p>
Results	<p>n=11 studies, n=904 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=10 studies with retrospective and n=1 study with prospective design <p>- 16.3% of patients (147/904) and 23.7% (214/904) were diagnosed as positive by 68Ga-PSMA PET/CT test and histology of PLND</p> <p>- sensitivity and specificity for PET/CT in primary staging ranged from 0.31 to 1.00 and from 0.67 to 1.00</p> <p>per-patient analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled sensitivity: 0.63 (95% CI: 0.46–0.78) - pooled specificity: 0.93 (95% CI: 0.88–0.96) - PLR: 8.7 (95% CI: 5.2–14.5) - NLR: 0.39 (95% CI: 0.25–0.62) - DOR: 22 (95% CI: 10–47) - overall accuracy: AUC 0.91 (95% CI: 0.88–0.93) - PPV 0.79 (95% CI: 0.66–0.88) - NPV 0.84 (95% CI: 0.79–0.89) <p>- of the lymph nodes, 6.2% (356/5,773) and 8.4% (483/5,773) were diagnosed as positive by 68Ga-PET/CT and histology of PLND</p> <p>- sensitivity and specificity for PET/CT in primary staging ranged from 0.24 to 0.96 and from 0.82 to 1.00</p>

Tu X, Zhang C, Liu Z et al. The Role of 68 Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients With Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. Front Oncol. 2020 Aug 18;10:1365. doi: 10.3389/fonc.2020.01365. eCollection 2020.

	<p>Using the lymph node as unit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled sensitivity: 0.70 (95% CI: 0.49–0.85) - pooled specificity: 0.99 (95% CI: 0.96–1.00) - PLR: 50.7 (95% CI: 15.9–162.1) - NLR: 0.30 (95% CI: 0.16–0.56) - DOR: 167 (95% CI: 40–695) - overall accuracy: AUC 0.96 (95% CI: 0.94–0.98) - PPV: 0.85 (95% CI: 0.69–0.94) - NPV: 0.97 (95% CI: 0.93–0.98)
Comments	<ul style="list-style-type: none"> - No publication bias was identified by Deek's funnel plot asymmetry test