

IQWiG-Berichte – Nr. 760

Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A18-80

Addendum

Auftrag: A19-34
Version: 1.0
Stand: 25.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A18-80

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.04.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-34

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Anke Schulz
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Enzalutamid, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung, NCT02003924

Keywords: Enzalutamide, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT02003924

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Responderanalysen zum FACT-P	2
2.2 Responderanalysen zum EORTC QLQ-PR25	2
2.3 Responderanalysen zur EQ-5D VAS.....	3
2.4 Endpunkt MFS	3
2.5 Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	4
2.6 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	6
Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie PROSPER	7
Anhang B – Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	7

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt metastasenfreies Überleben	12
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (exklusive Tod).....	12
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (inklusive Tod)	13
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte.....	13
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	14
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥ 7 Punkte (exklusive Tod)	14
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥ 7 Punkte (inklusive Tod)	15
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.....	15
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	16
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (exklusive Tod)	16
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (inklusive Tod)	17
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	17
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung	18
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod).....	18
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod).....	19
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Darmfunktion (EORTC QLQ- PR25), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.....	19
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Darmfunktion (EORTC QLQ- PR25), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung.....	20
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Darmfunktion (EORTC QLQ- PR25), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod)	20
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Darmfunktion (EORTC QLQ- PR25), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod)	21
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkung der Hormontherapie (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.....	21

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkung der Hormontherapie (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung	22
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkung der Hormontherapie (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod)	22
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkung der Hormontherapie (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod)	23
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.....	23
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung.....	24
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	24
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung.....	25
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod)	25
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod)	26
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P, physisches Wohlbefinden), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	26
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P, physisches Wohlbefinden), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung	27
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P, soziales Wohlbefinden), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.....	27
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P, soziales Wohlbefinden), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung	28
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P emotionales Wohlbefinden), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	28
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P emotionales Wohlbefinden), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung.....	29
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P emotionales Wohlbefinden), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod)	29
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P emotionales Wohlbefinden), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod)	30
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P funktionales Wohlbefinden), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.....	30
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P funktionales Wohlbefinden), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung	31
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-PCS-Subskala), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	31
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-PCS-Subskala), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung	32

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-PCS-Subskala), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod).....	32
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-PCS-Subskala), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod).....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ-PR25	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate 25
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MFS	Metastasis-free Survival (metastasenfreies Überleben)
MID	Minimal important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
PCS	prostatakarzinomspezifische Subskala des FACT-P
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.04.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-80 (Enzalutamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seiner Stellungnahme vom 22.03.2019 weitere Daten zur Studie PROSPER vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2,3].

Der Auftrag des G-BA umfasst folgende Bewertungen:

- Responderanalysen zum Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) sowohl hinsichtlich des Gesamtscores als auch der einzelnen Domänen bzw. Subskalen, jeweils in den Operationalisierungen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung und Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (Letztere zudem jeweils exklusive und inklusive von Todesereignissen). Bezüglich der Subskalen auch mit Angaben zu Effektschätzern, Konfidenzintervallen und p-Werten.
- Responderanalysen zum European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate25 (EORTC QLQ-PR25) zu allen Domänen bzw. Subskalen, jeweils in den Operationalisierungen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung und Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (Letztere zudem jeweils exklusive und inklusive von Todesereignissen)
- Responderanalysen zur visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) mit Minimal important Difference (MID) von 7 und 10 Punkten, jeweils in den Operationalisierungen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung und Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (Letztere zudem jeweils exklusive und inklusive von Todesereignissen)
- Ergebnisse zum Endpunkt metastasenfreies Überleben (MFS)
- Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Responderanalysen zum FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PROSPER mittels des Fragebogens FACT-P erhoben. Der pU legt für den FACT-P verschiedene Operationalisierungen vor. In seinem Dossier [2] präsentiert er die Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sowie Analysen zur Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung. Beide Analysen waren präspezifiziert. Mit den Stellungnahmen [3] legt er außerdem Post-hoc-Analysen zur Zeit bis zur definitiven Verschlechterung vor. Dabei wurde ein Ereignis dann als definitive Verschlechterung gewertet, wenn nach Eintreten der Verschlechterung um eine spezifische Punktzahl keine Verbesserung mehr in den nachfolgenden Erhebungen eintrat.

Wie in der Dossierbewertung A18-80 [1] beschrieben, liegen beim Fragebogen FACT-P stark und zwischen den Therapiearmen differenziell sinkende Rücklaufquoten vor. Die sich aus dieser Problematik ergebende potenziell informative Zensierung wirkt sich auf die Operationalisierung der anhaltenden Verschlechterung weitaus stärker aus als auf die erstmalige Verschlechterung, da für die Feststellung eines Ereignisses eine längere Beobachtung erforderlich ist. Daher wurden in der Dossierbewertung zur Bewertung des Endpunkts FACT-P aufgrund der höheren Aussagesicherheit die Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen. Die für die anhaltende Verschlechterung beschriebene Problematik kann durch die vom pU nachgereichten Analysen zur Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung nicht behoben werden. Die Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sind somit weiterhin die für die Bewertung relevante Auswertung.

Darüber hinaus präsentiert der pU für die nachgereichten Analysen zur Zeit bis zur definitiven Verschlechterung auch solche Auswertungen, die aufgetretene Todesfälle als Ereignis (Verschlechterung) berücksichtigen. Diese Operationalisierung liefert keine zusätzlichen Informationen zu den bereits vom pU vorgelegten Analysen.

Die Ergebnisse der weiteren Operationalisierungen (anhaltende und definitive Verschlechterung) sind ergänzend in Anhang A dargestellt, die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Anhang B. Darüber hinaus finden sich in Anhang A zur Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung die Ergebnisse zu den ergänzend dargestellten Subskalen des FACT-P mit Angaben zu Effektschätzern, Konfidenzintervallen und p-Werten.

2.2 Responderanalysen zum EORTC QLQ-PR25

Der EORTC-QLQ-PR25-Fragebogen beinhaltet 2 Funktionsskalen (sexuelle Aktivität und Sexualfunktion) und 4 Symptomskalen, die die prostatakarzinomspezifische Morbidität erfassen (Miktionsbeschwerden, Darmfunktion, Nebenwirkungen der Hormontherapie und Inkontinenzhilfe). Wie in der Nutzenbewertung A18-80 [1] beschrieben, ist der Fragebogen EORTC QLQ-PR25 laut den Autoren nur valide in Kombination mit dem Kernfragebogen (QLQ-C30) [4]. Dieser wird vom pU jedoch nicht vorgelegt und wurde auch in der Studie

PROSPER nicht erhoben. Bei der isolierten Darstellung nur des QLQ-PR25 ist die inhaltliche Validität in Bezug auf die Vollständigkeit der Symptomatik und / oder von Funktionseinschränkungen nicht gegeben. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Darüber hinaus wurde in der Studie PROSPER mit dem FACT-P ein adäquates Instrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben, welches auch die prostatakarzinomspezifische Symptomatik, wie Miktionsbeschwerden und Probleme in der Darmfunktion erfasst.

Die vom pU zum EORTC QLQ-PR25 vorgelegten Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung (erstmalige, anhaltende und definitive Verschlechterung) werden ergänzend in Anhang A dargestellt, die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Anhang B. Auch für den EORTC QLQ-PR25 waren die Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen und anhaltenden Verschlechterung prädefiniert, die Analysen zur definitiven Verschlechterung hat der pU mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Die für die Responderanalysen des FACT-P beschriebenen Limitationen hinsichtlich der potenziell informativen Zensierung gelten gleichermaßen für die verschiedenen Operationalisierungen zum EORTC QLQ-PR25. Darüber hinaus existiert für den EORTC QLQ-PR25, wie der pU selbst beschreibt, keine validierte MID.

2.3 Responderanalysen zur EQ-5D VAS

Die vom pU für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) vorgelegten Responderanalysen zu einer MID von 7 bzw. 10 Punkten sind, wie bereits in der Dossierbewertung A18-80 [1] beschrieben, nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Die Auswertung der mittleren Änderung ist daher die für die Bewertung relevante Auswertung.

Die Responderanalysen zur EQ-5D VAS für die Zeit bis zur Verschlechterung (erstmalige, anhaltende und definitive Verschlechterung) werden ergänzend in Anhang A dargestellt, die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Anhang B. Auch für die EQ-5D VAS waren die Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen und anhaltenden Verschlechterung prädefiniert, die Analysen zur definitiven Verschlechterung hat der pU mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Auch hier gelten die für die Responderanalysen des FACT-P beschriebenen Limitationen hinsichtlich der potenziell informativen Zensierung gleichermaßen.

2.4 Endpunkt MFS

Wie bereits in der Dossierbewertung A18-80 [1] beschrieben, ist der Endpunkt MFS in der dargelegten Form nicht patientenrelevant. In der Studie PROSPER wurde die Metastasierung ausschließlich radiografisch und nicht über eine von dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik bestimmt. Eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit nicht möglich. Auch im Stellungnahmeverfahren [3] haben sich zu diesem Endpunkt keine neuen Erkenntnisse ergeben, die diese Einschätzung verändern würden. Der Endpunkt wird somit weiterhin nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Ergebnisse der primär geplanten Analysen zum Endpunkt MFS werden ergänzend in Anhang A dargestellt, die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve in Anhang B. Die vom pU im Dossier präsentierten 5 Sensitivitätsanalysen zu diesem Endpunkt zeigen konsistente Ergebnisse.

2.5 Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Der pU begründet die Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie primär damit, dass eine Verzögerung der Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie die Lebensqualität der Patienten verbessere. Diese Einschätzung des pU wird, wie bereits in A18-80 [1] beschrieben, nicht geteilt. Sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch Nebenwirkungen wurden in der Studie PROSPER direkt erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere Erfassung und Darstellung der Daten der bereits in der Studie genutzten Instrumente notwendig gewesen.

Darüber hinaus beschreibt der pU selbst, dass nicht in allen Studienzentren jegliche endokrine Therapie bzw. Antiandrogene als Folgetherapie zur Verfügung standen, weshalb allein dadurch die Verabreichung einer Chemotherapie gegeben sein kann. Dies schränkt die Interpretierbarkeit dieses Endpunkts ebenso ein, wie die Tatsache, dass in beiden Studienarmen keiner der Patienten als Folgetherapie Enzalutamid erhalten hat, obwohl dies für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom eine zugelassene Therapieoption darstellt.

Die Ergebnisse der primär geplanten Analysen zum Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie ebenso wie die Sensitivitätsanalyse, die zusätzlich Todesfälle als Ereignis berücksichtigt, werden ergänzend in Anhang A dargestellt, die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Anhang B.

2.6 Zusammenfassung

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Enzalutamid unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-80 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enzalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-80 [online]. 26.02.2019 [Zugriff: 14.03.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 726). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-80_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Astellas. Enzalutamid (Xtandi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 19.11.2018 [Zugriff: 11.04.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/417/#tab/dossier>.
3. Astellas. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 726: Enzalutamid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-80. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/417/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. EORTC, Quality of Life Group. FAQ [online]. [Zugriff: 23.01.2019]. URL: <https://qol.eortc.org/faq/#>.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie PROSPER

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Studie PROSPER					
Morbidität					
Metastasenfreies Überleben^b	933	36,6 [33,1; n. b.] 219 (23,5)	468	14,7 [14,2; 15,0] 228 (48,7)	0,29 [0,24; 0,35]; < 0,001
Nachweis der Metastasierung mittels radiografischer Beurteilung	933	n. e. [34,2; n. b.] 187 (20,0)	468	14,8 [14,5; 15,6] 224 (47,9)	0,25 [0,21; 0,31]; < 0,001
Todesfälle	933	n. e. 32 (3,4)	468	n. e. 4 (0,9)	2,50 [0,88; 7,10]; 0,076
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie^c					
exklusive Todesfälle	933	n. e. [38,1; n. b.] 85 (9,1)	468	39,7 [38,9; 41,3] 96 (20,5)	0,38 [0,28; 0,51]; < 0,001
inklusive Todesfälle ^d	933	38,1 [37,8; n. b.] 157 (16,8)	468	34,0 [30,3; 39,7] 132 (28,2)	0,50 [0,40; 0,64]; < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D)					
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte					
erstmalige Verschlechterung	836	11,1 [7,8; 11,2] 515 (55,2)	414	7,5 [7,4; 11,0] 250 (53,4)	0,83 [0,71; 0,97]; 0,019
anhaltende Verschlechterung	836	22,1 [18,5; 25,7] 401 (43,0)	414	14,8 [11,1; 18,2] 202 (43,2)	0,75 [0,63; 0,90]; 0,001
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)	836	29,4 [25,8; 29,7] 342 (36,7 ^e)	414	18,7 [18,2; 25,0] 188 (40,2 ^e)	0,62 [0,52; 0,75]; < 0,001
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)	836	26,0 [25,8; 29,5] 359 (38,5 ^e)	414	18,6 [18,2; 22,2] 191 (40,8 ^e)	0,65 [0,54; 0,78]; < 0,001
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
erstmalige Verschlechterung	836	14,6 [11,1; 14,8] 473 (50,7)	414	11,0 [7,5; 11,1] 235 (50,2)	0,79 [0,67; 0,93]; 0,004
anhaltende Verschlechterung	836	25,8 [22,4; 30,0] 342 (36,7)	414	18,4 [14,8; 18,7] 184 (39,3)	0,69 [0,58; 0,83]; < 0,001
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)	836	31,0 [29,5; 33,2] 294 (31,5 ^e)	414	22,2 [18,5; 26,1] 168 (35,9 ^e)	0,59 [0,49; 0,72]; < 0,001
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)	836	29,8 [29,2; 33,1] 312 (33,4 ^e)	414	22,1 [18,4; 25,9] 171 (36,5 ^e)	0,62 [0,51; 0,75]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
EORTC-QLQ-PR25-Symptomskalen					
Miktionsbeschwerden – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 9 Punkte ^f					
erstmalige Verschlechterung	836	29,4 [22,1; 33,1] 332 (35,6)	414	18,3 [14,7; 22,1] 178 (38,0)	0,72 [0,60; 0,87]; < 0,001
anhaltende Verschlechterung	836	36,9 [33,3; n. b.] 223 (23,9)	414	25,9 [18,5; 29,5] 137 (29,3)	0,57 [0,46; 0,72]; < 0,001
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)	836	36,9 [34,5; 38,8] 176 (18,9 ^e)	414	29,5 [25,8; 36,8] 113 (24,1 ^e)	0,51 [0,40; 0,66]; < 0,001
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)	836	36,8 [33,3; 37,6] 204 (21,9 ^e)	414	29,2 [25,8; 36,8] 116 (24,8 ^e)	0,58 [0,46; 0,74]; < 0,001
Darmfunktion – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 4 Punkte ^f					
erstmalige Verschlechterung	836	18,3 [14,8; 18,6] 412 (44,2)	414	11,3 [11,1; 14,8] 204 (43,6)	0,80 [0,67; 0,95]; 0,012
anhaltende Verschlechterung	836	33,1 [29,5; n. b.] 283 (30,3)	414	25,9 [18,4; 29,7] 147 (31,4)	0,72 [0,59; 0,89]; 0,002
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)	836	33,4 [33,1; n. b.] 228 (24,4 ^e)	414	29,7 [28,5; n. b.] 114 (24,4 ^e)	0,73 [0,58; 0,92]; 0,006
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)	836	33,3 [33,0; 36,6] 256 (27,4 ^e)	414	29,5 [26,3; 35,1] 118 (25,2 ^e)	0,79 [0,63; 0,98]; 0,033
Nebenwirkung der Hormontherapie – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte ^f					
erstmalige Verschlechterung	836	14,8 [11,3; 18,5] 411 (44,1)	414	24,2 [18,5; 30,8] 147 (31,4)	1,31 [1,08; 1,59]; 0,006
anhaltende Verschlechterung	836	33,1 [29,6; n. b.] 281 (30,1)	414	36,8 [29,5; n. b.] 95 (20,3)	1,29 [1,02; 1,63]; 0,035
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)	836	37,6 [36,8; n. b.] 202 (21,7 ^e)	414	34,8 [29,5; n. b.] 80 (17,1 ^e)	0,94 [0,73; 1,23] 0,667
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)	836	37,6 [33,2; n. b.] 225 (24,1 ^e)	414	34,3 [29,5; n. b.] 86 (18,4 ^e)	0,98 [0,76; 1,26]; 0,853
Inkontinenzhilfe – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte ^f					
erstmalige Verschlechterung			keine verwertbaren Daten ^g		
anhaltende Verschlechterung			keine verwertbaren Daten ^g		
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ-PR25-Funktionsskalen					
sexuelle Aktivität – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^f					
erstmalige Verschlechterung	836	n. e. 252 (27,0)	414	n. e. 111 (23,7)	1,04 [0,83; 1,31]; 0,711
anhaltende Verschlechterung	836	n. e. [37,0; n. b.] 227 (24,3)	414	n. e. 101 (21,6)	0,98 [0,77; 1,24]; 0,857
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.
Sexualfunktion - Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 12 Punkte ^f					
erstmalige Verschlechterung			keine verwertbaren Daten ^g		
anhaltende Verschlechterung			keine verwertbaren Daten ^g		
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.
FACT-P					
Gesamtscore – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
erstmalige Verschlechterung	839	11,1 [11,0; 14,7] 499 (53,5)	415	11,1 [11,1; 14,7] 226 (48,3)	0,97 [0,82; 1,14]; 0,700
anhaltende Verschlechterung	839	22,1 [18,6; 25,9] 376 (40,3)	415	18,4 [14,9; 19,4] 181 (38,7)	0,82 [0,69; 0,99]; 0,037
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)	839	29,4 [25,9; 29,7] 325 (34,8 ^e)	415	22,1 [18,6; 29,5] 156 (33,3 ^e)	0,78 [0,64; 0,95]; 0,012
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)	839	27,2 [25,8; 29,5] 343 (36,8 ^e)	415	22,1 [18,6; 29,5] 157 (33,5 ^e)	0,82 [0,68; 0,99]; 0,041

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte					
erstmalige Verschlechterung	839	7,9 [7,5; 11,1] 538 (57,7)	415	11,5 [11,1; 14,8] 206 (44,0)	1,28 [1,08; 1,50]; 0,004
anhaltende Verschlechterung	839	18,6 [16,8; 22,2] 428 (45,9)	415	19,4 [18,3; 25,8] 161 (34,4)	1,15 [0,96; 1,38]; 0,135
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.
soziales Wohlbefinden (SWB) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte					
erstmalige Verschlechterung	839	18,4 [14,8; 22,2] 398 (42,7)	415	14,8 [11,1; 18,6] 187 (40,0)	0,88 [0,73; 1,05]; 0,153
anhaltende Verschlechterung	839	34,0 [29,6; n. b.] 278 (29,8)	415	29,5 [25,8; n. b.] 126 (26,9)	0,87 [0,71; 1,08]; 0,219
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.
emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte					
erstmalige Verschlechterung	839	25,8 [22,0; 29,4] 359 (38,5)	415	18,4 [14,7; 18,6] 173 (37,0)	0,84 [0,70; 1,01]; 0,070
anhaltende Verschlechterung	839	36,7 [33,1; 38,2] 237 (25,4)	415	29,5 [22,2; 33,1] 124 (26,5)	0,68 [0,55; 0,85]; < 0,001
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)	839	36,8 [33,4; 37,6] 202 (21,7 ^e)	415	30,5 [25,9; 34,3] 110 (23,5 ^e)	0,60 [0,48; 0,76]; < 0,001
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)	839	35,4 [33,1; 37,0] 228 (24,4 ^e)	415	30,5 [25,8; 34,3] 113 (24,1 ^e)	0,67 [0,53; 0,84]; < 0,001
funktionales Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte					
erstmalige Verschlechterung	839	11,0 [7,5; 11,1] 534 (57,2)	415	11,1 [10,7; 14,6] 229 (48,9)	1,07 [0,91; 1,25]; 0,419
anhaltende Verschlechterung	839	18,6 [18,2; 22,1] 422 (45,2)	415	18,4 [14,8; 18,7] 186 (39,7)	0,94 [0,79; 1,13]; 0,524
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)		k. A.		k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Prostatakarzinom-Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte					
erstmalige Verschlechterung	839	7,8 [7,5; 11,1] 549 (58,8)	415	7,7 [7,4; 11,1] 264 (56,4)	0,85 [0,73; 0,99]; 0,036
anhaltende Verschlechterung	839	18,4 [14,9; 18,7] 444 (47,6)	415	14,7 [11,1; 16,2] 222 (47,4)	0,79 [0,67; 0,93]; 0,004
definitive Verschlechterung (exklusive Tod)	839	25,8 [22,4; 29,5] 370 (39,7 ^e)	415	18,4 [14,8; 21,9] 198 (42,3 ^e)	0,67 [0,56; 0,80]; < 0,001
definitive Verschlechterung (inklusive Tod)	839	25,6 [22,1; 27,9] 390 (41,8 ^e)	415	18,4 [14,8; 19,8] 200 (42,7 ^e)	0,70 [0,59; 0,84]; < 0,001
a: Cox-PH-Modell und Log-Rank-Test. Beide stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit und Gebrauch von knochengetriggerten Wirkstoffen. b: definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer radiografischen Progression (bewertet durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen radiologischen Review [BICR]) zu jeder Zeit oder dem Tod innerhalb von 112 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation ohne Nachweis einer radiografischen Progression, je nachdem, was zuerst eintrat c: definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms d: Sensitivitätsanalyse e: eigene Berechnung, entsprechend des Vorgehens des pU in M4 beziehen sich die Prozente auf die randomisierten und nicht die in der Auswertung berücksichtigten Patienten f: abgeleitet aus $\frac{1}{2}$ Standardabweichung der Skalenwerte zu Studienbeginn in der Studie PROSPER g: Unklarer Anteil an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf. Anteilig an den Randomisierten hatten weniger als 15 % der Patienten zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren Zeitpunkt Werte zu dieser Skala. ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; k. A.: keine Angabe; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PCS: prostatakarzinomspezifische Subskala des FACT-P; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Anhang B – Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

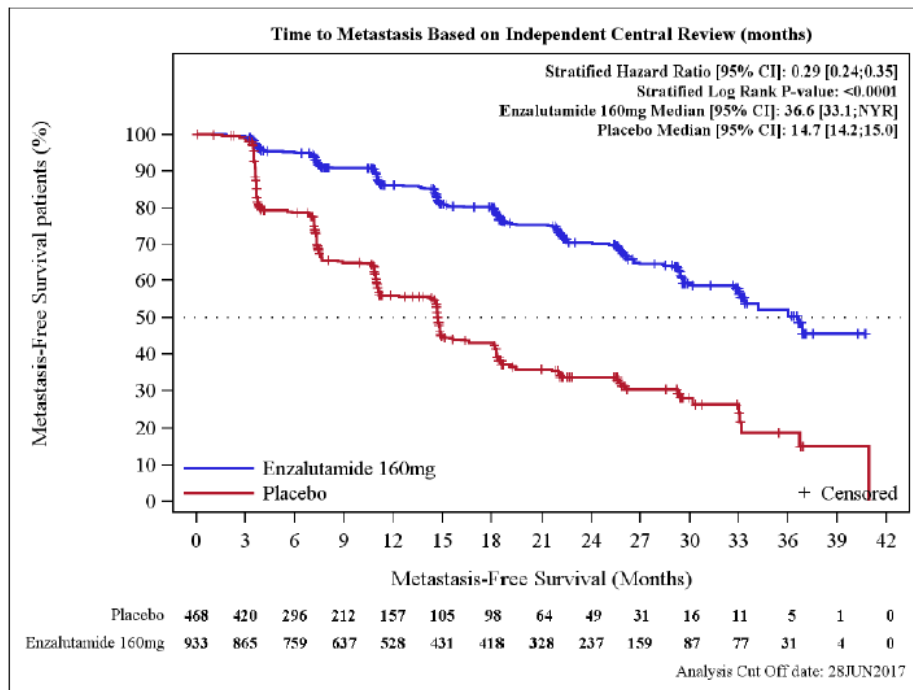


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt metastasenfreies Überleben

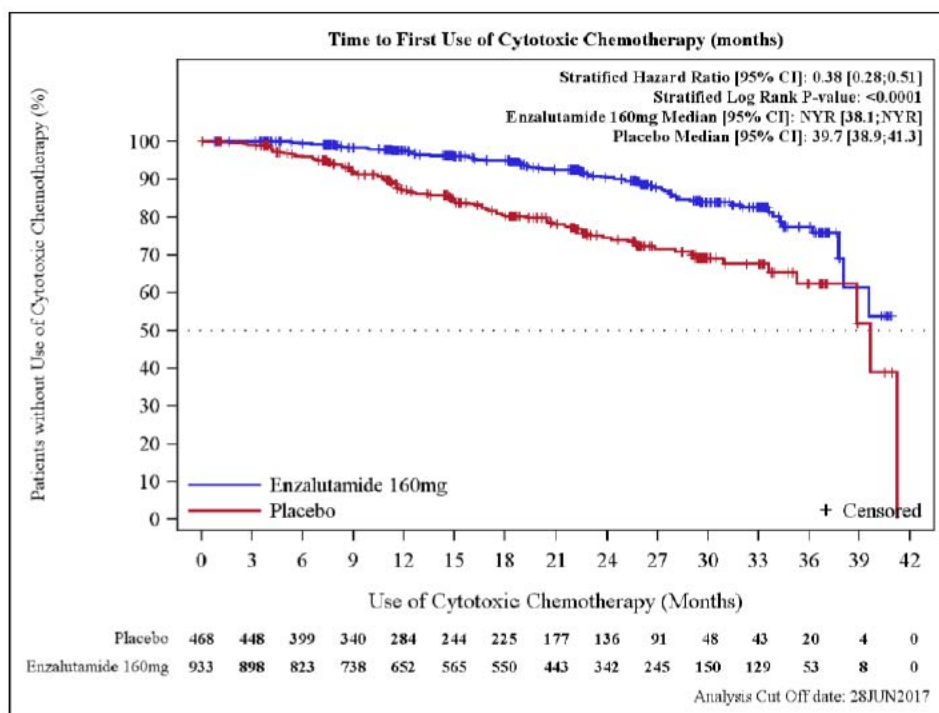


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (exklusive Tod)

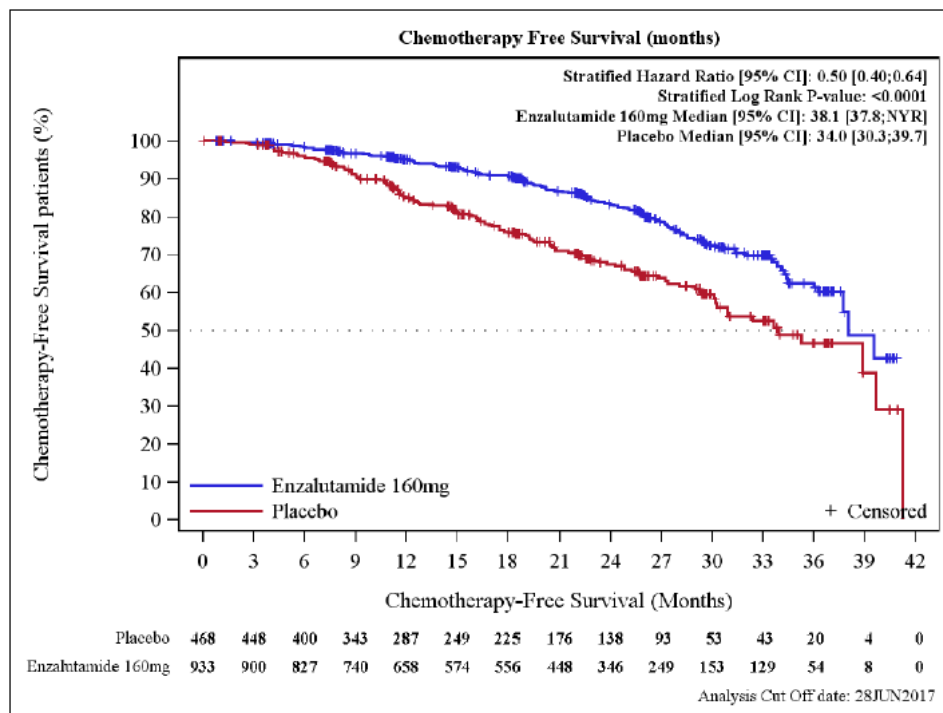


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (inklusive Tod)

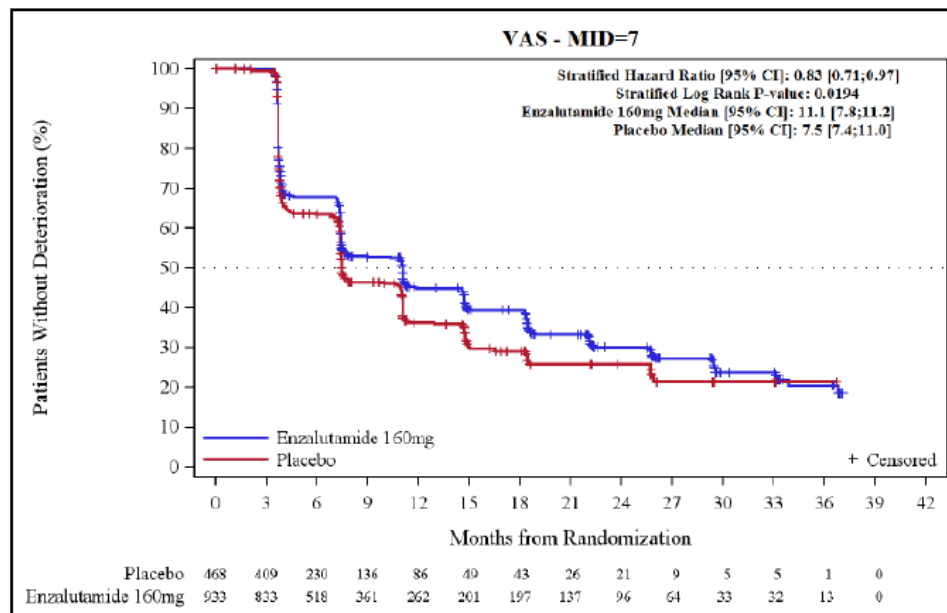


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte

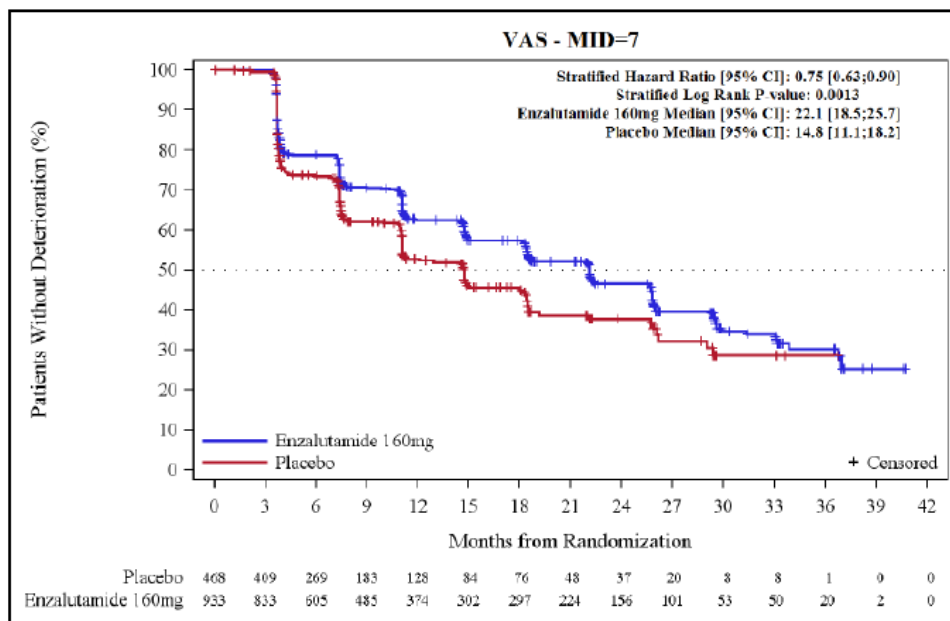


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 7 Punkte

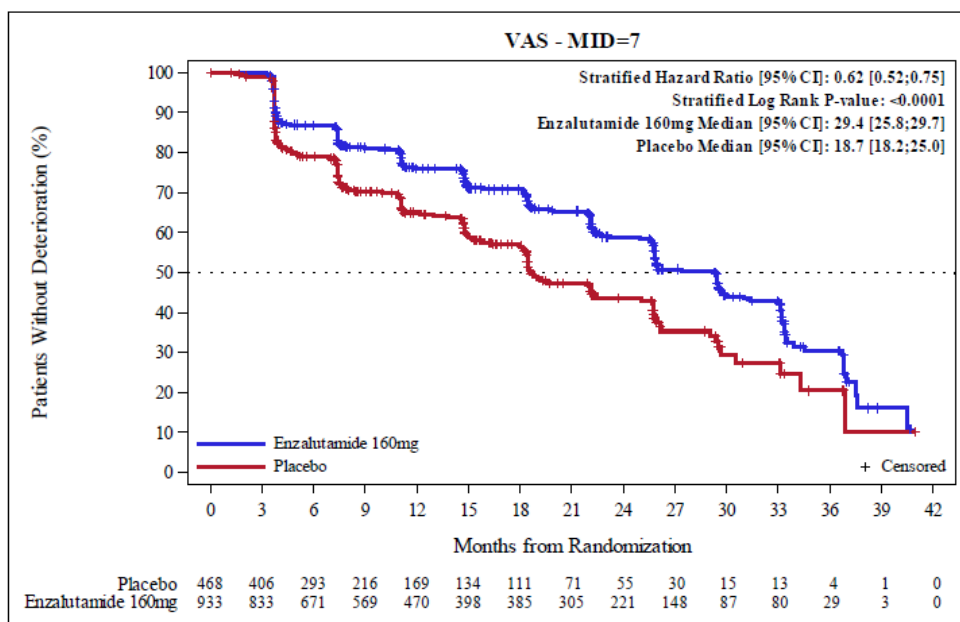


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥ 7 Punkte (exklusive Tod)

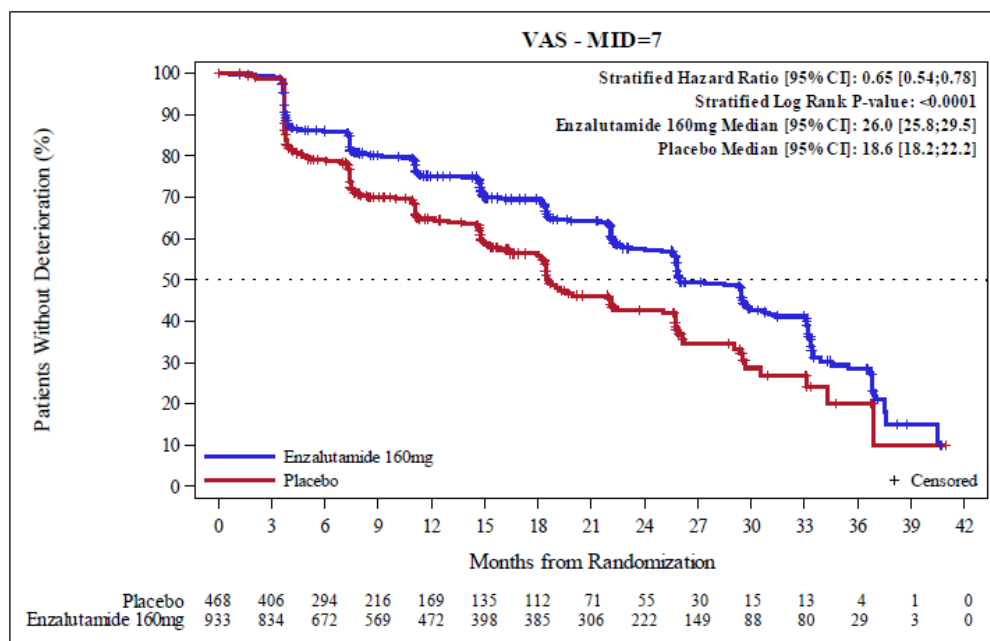


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥ 7 Punkte (inklusive Tod)

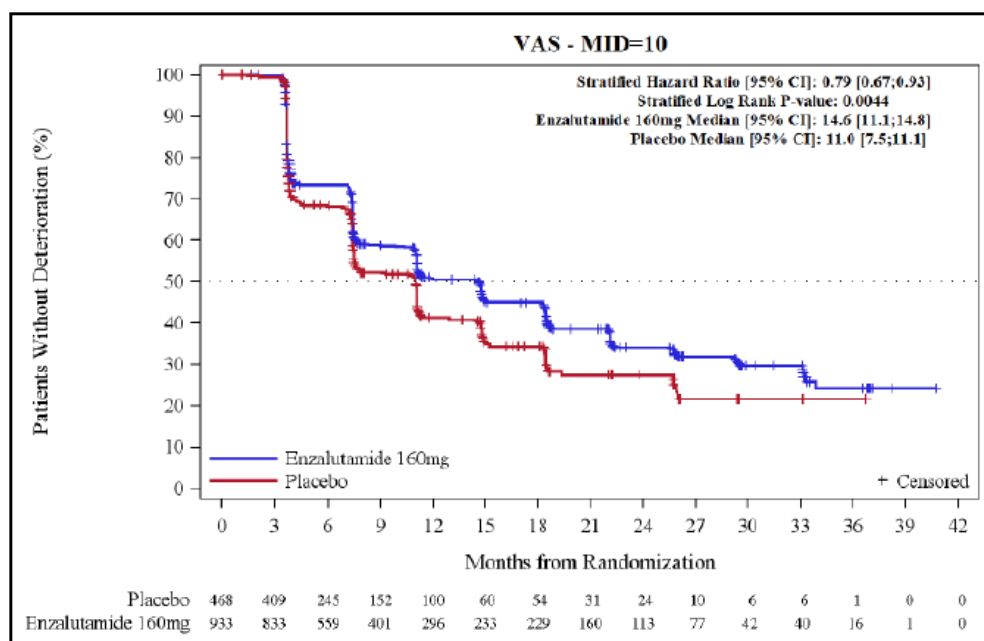


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

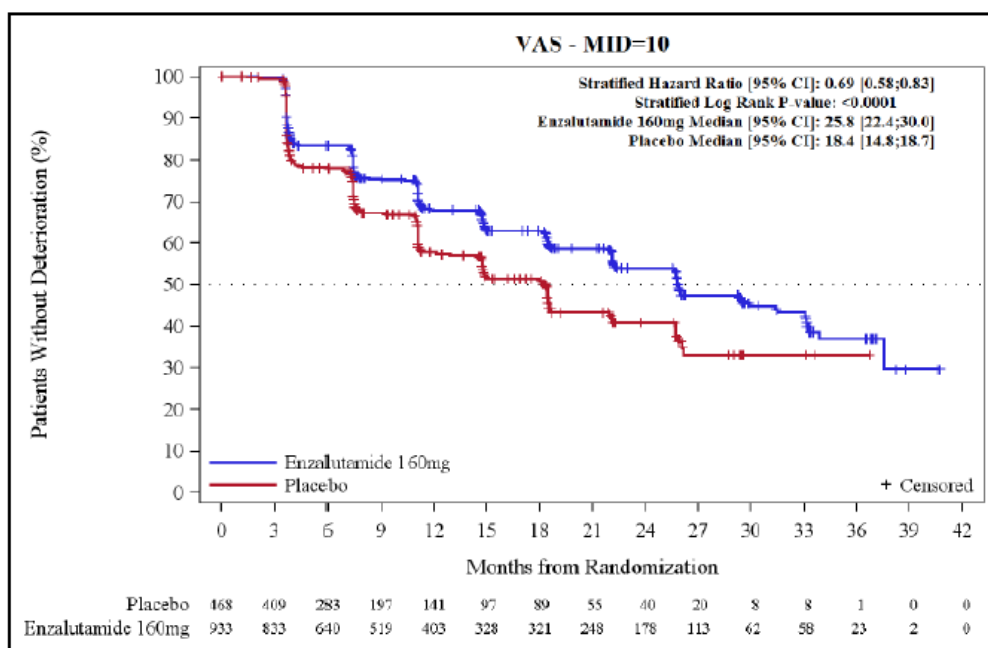


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

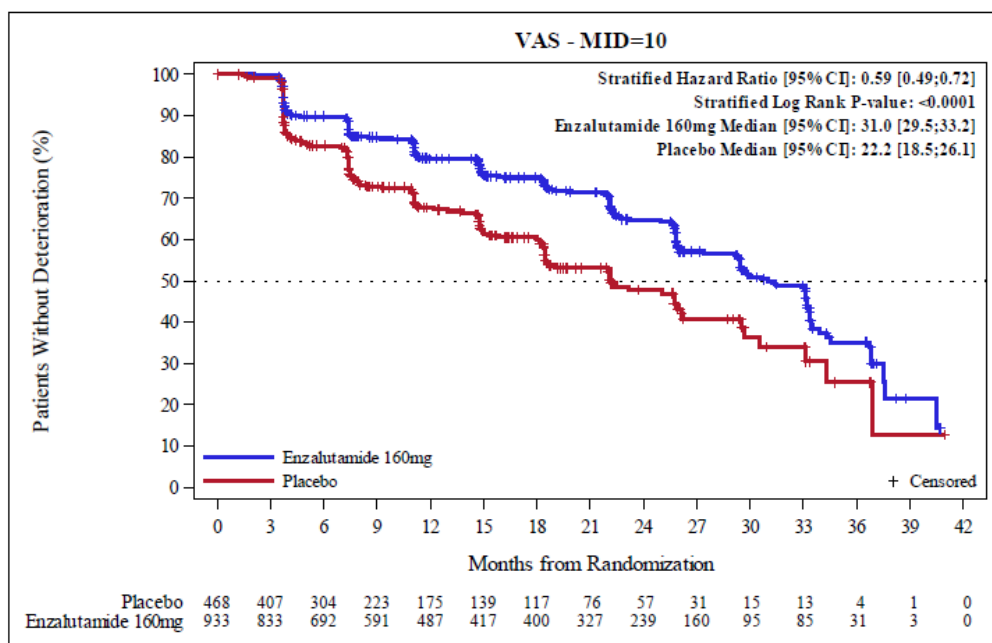


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (exklusive Tod)

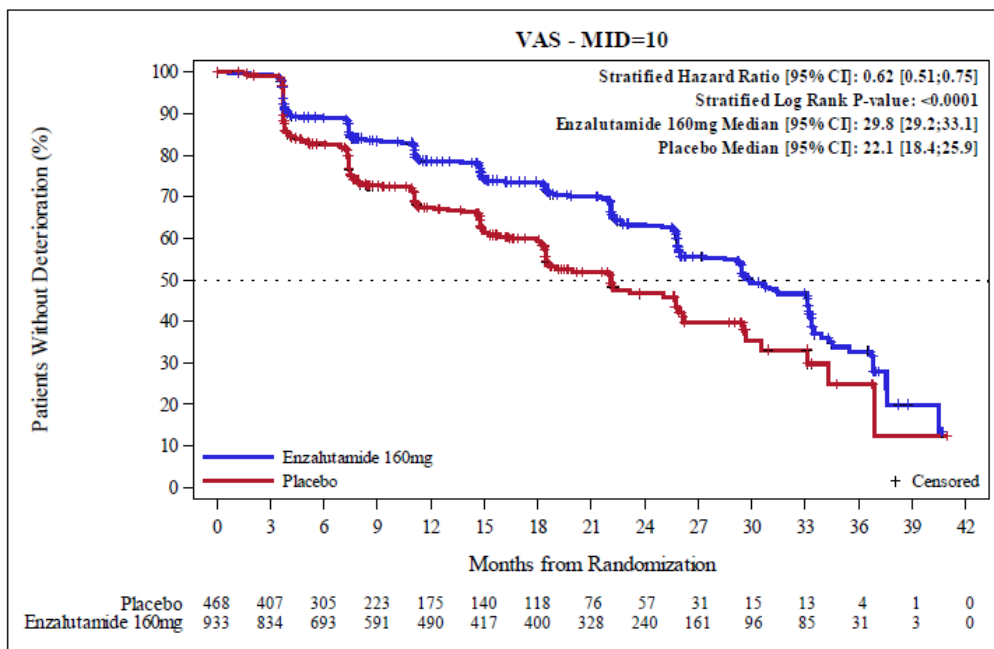


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (inklusive Tod)

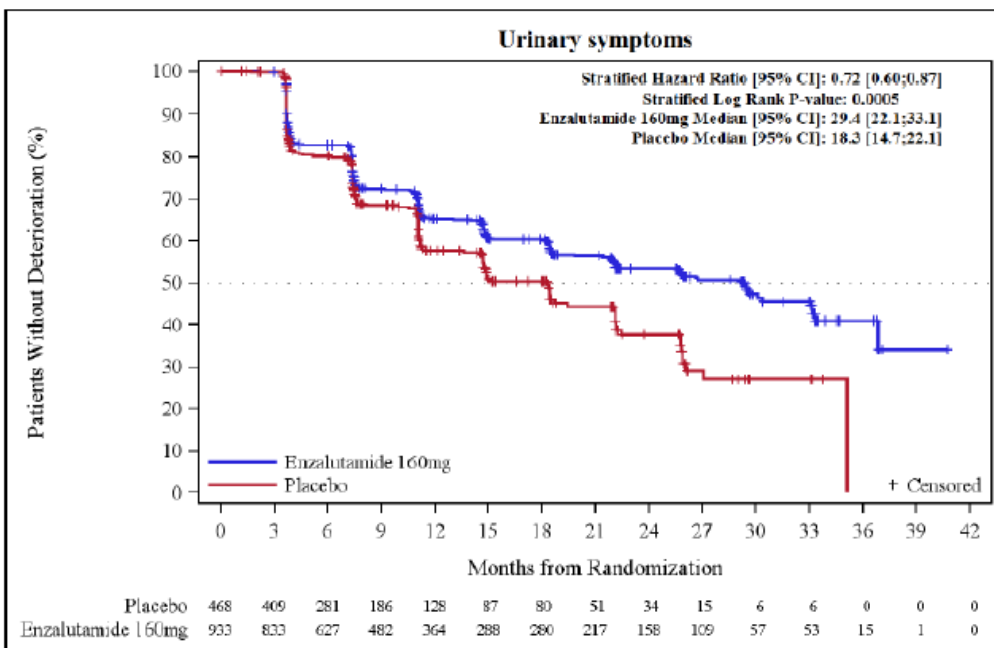


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

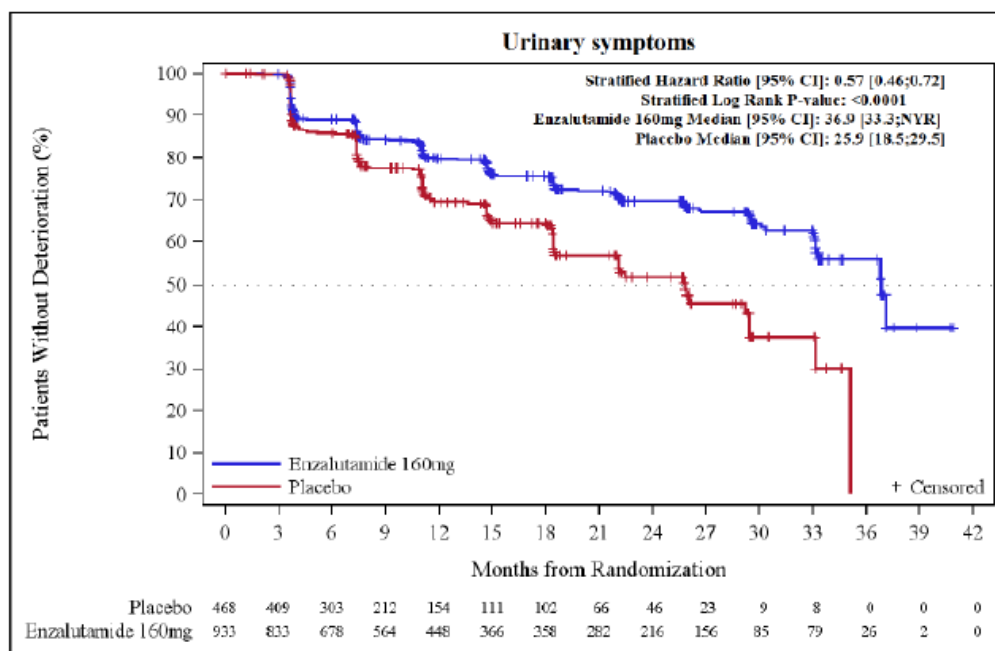


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

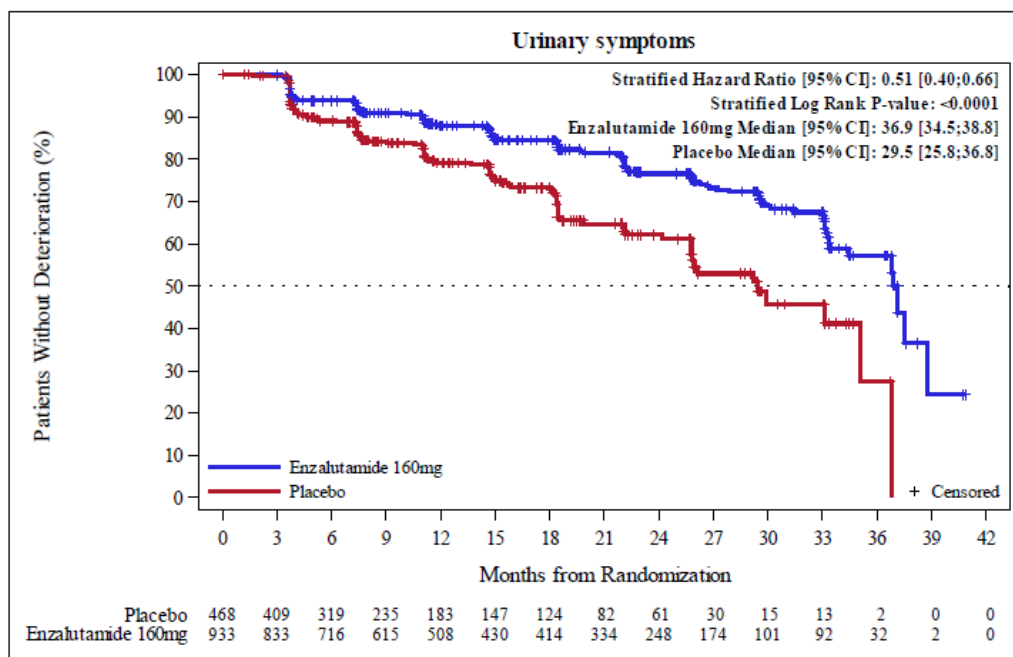


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod)

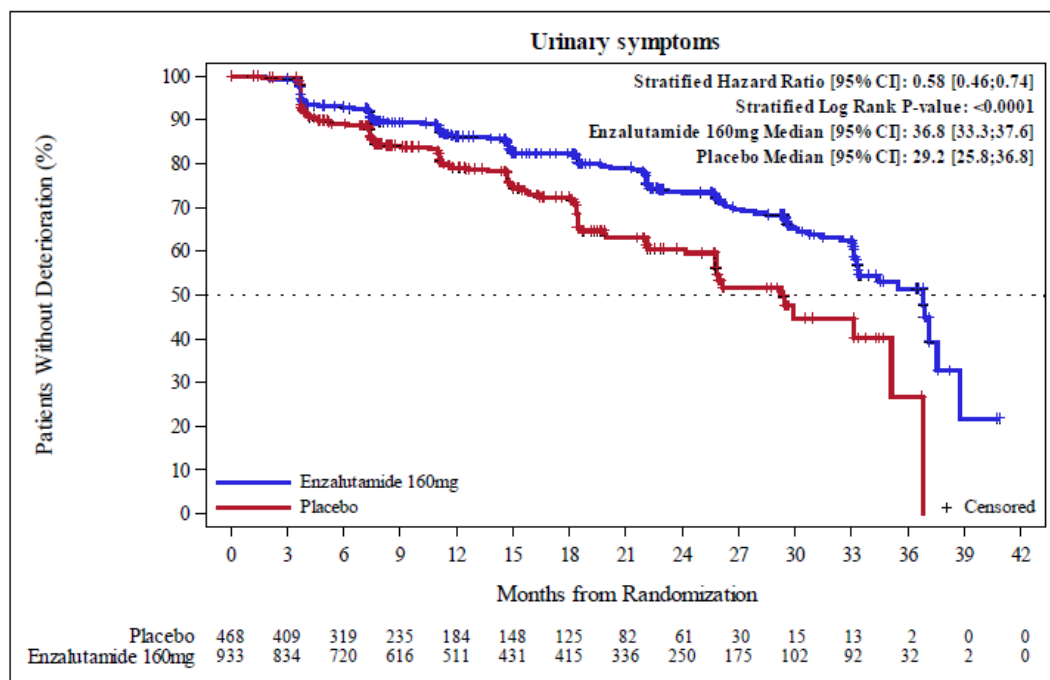


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod)

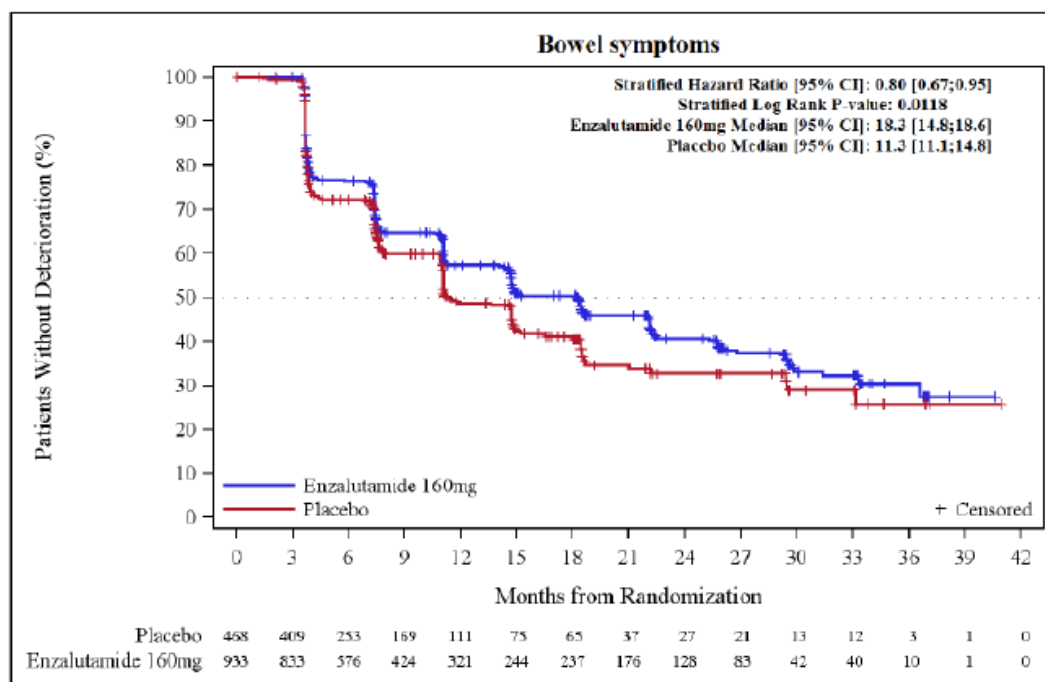


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Darmfunktion (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

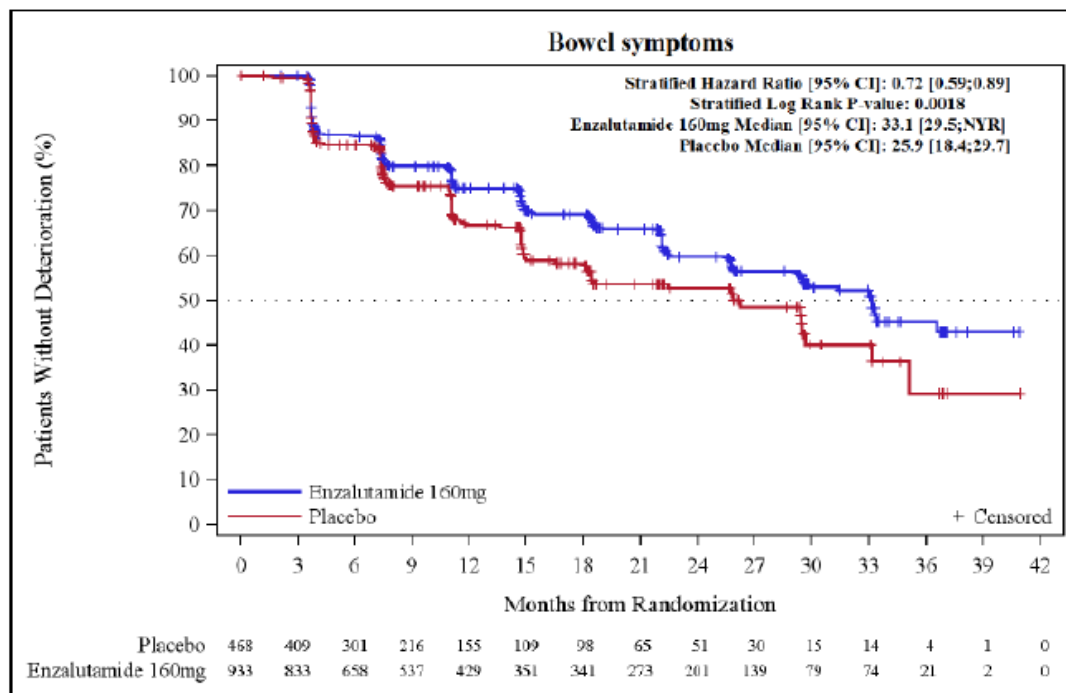


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Darmfunktion (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

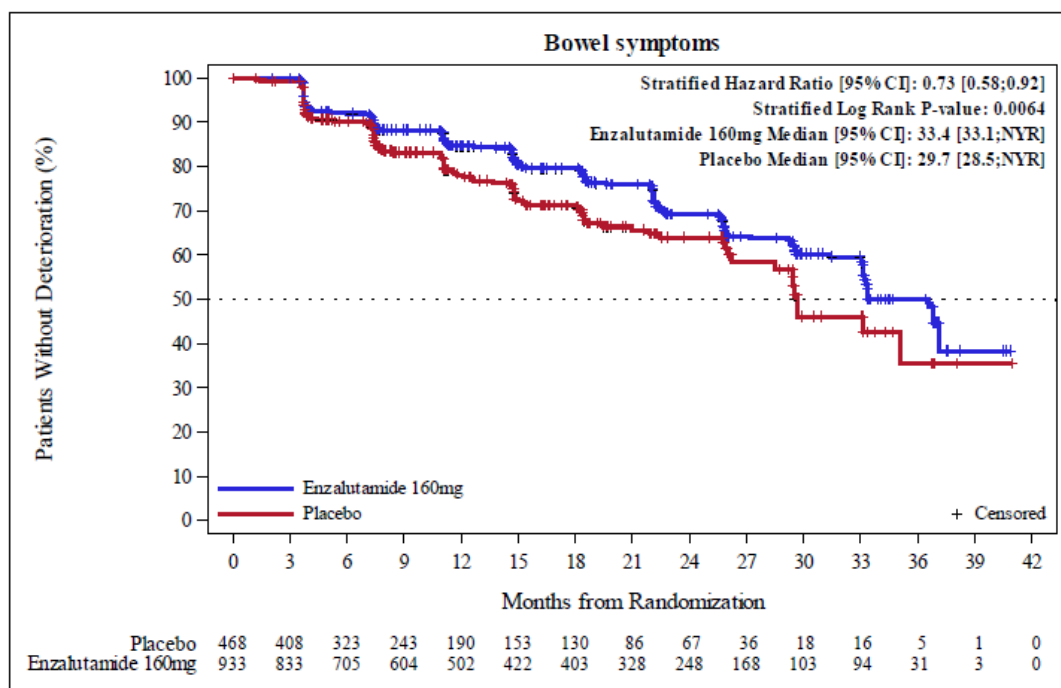


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Darmfunktion (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod)

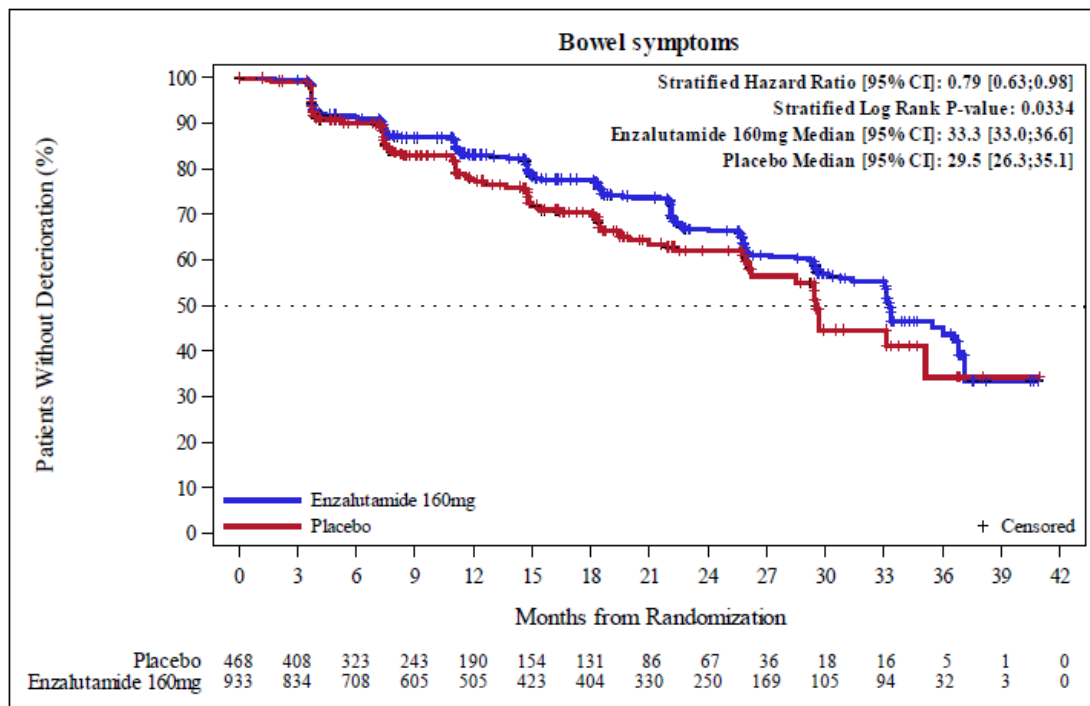


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Darmfunktion (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod)

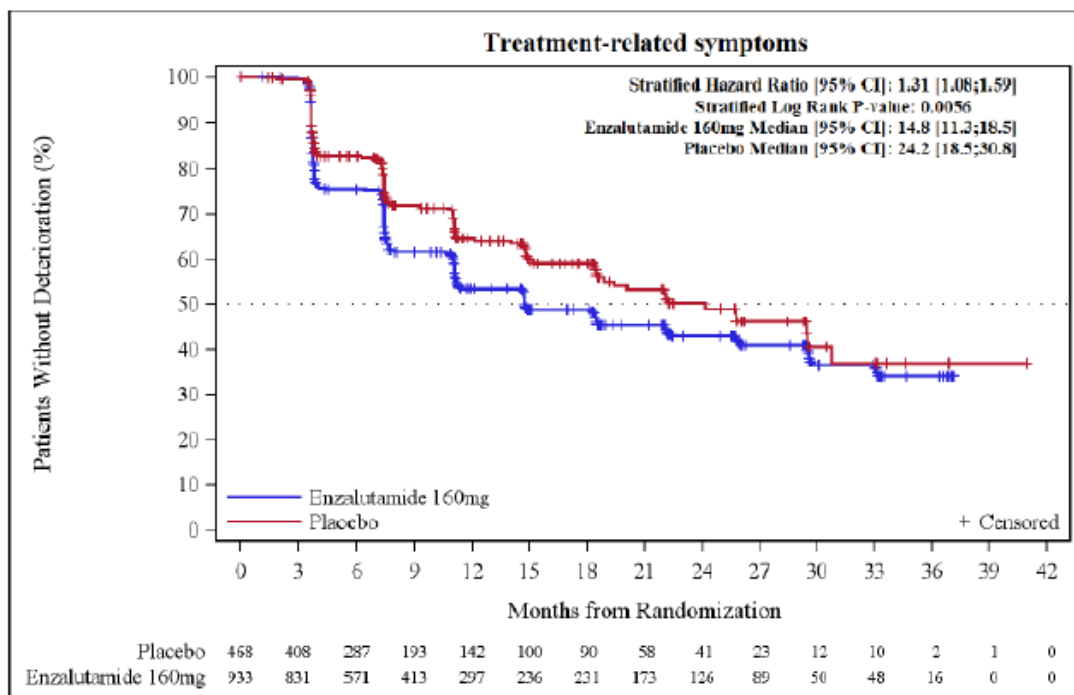


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkung der Hormontherapie (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

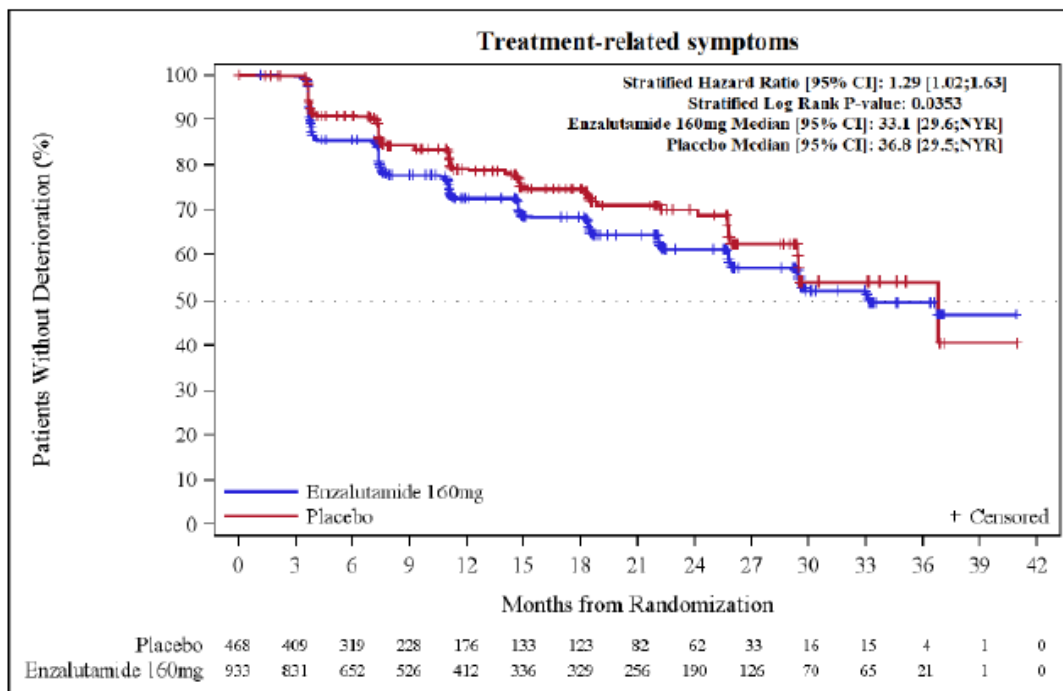


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkung der Hormontherapie (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

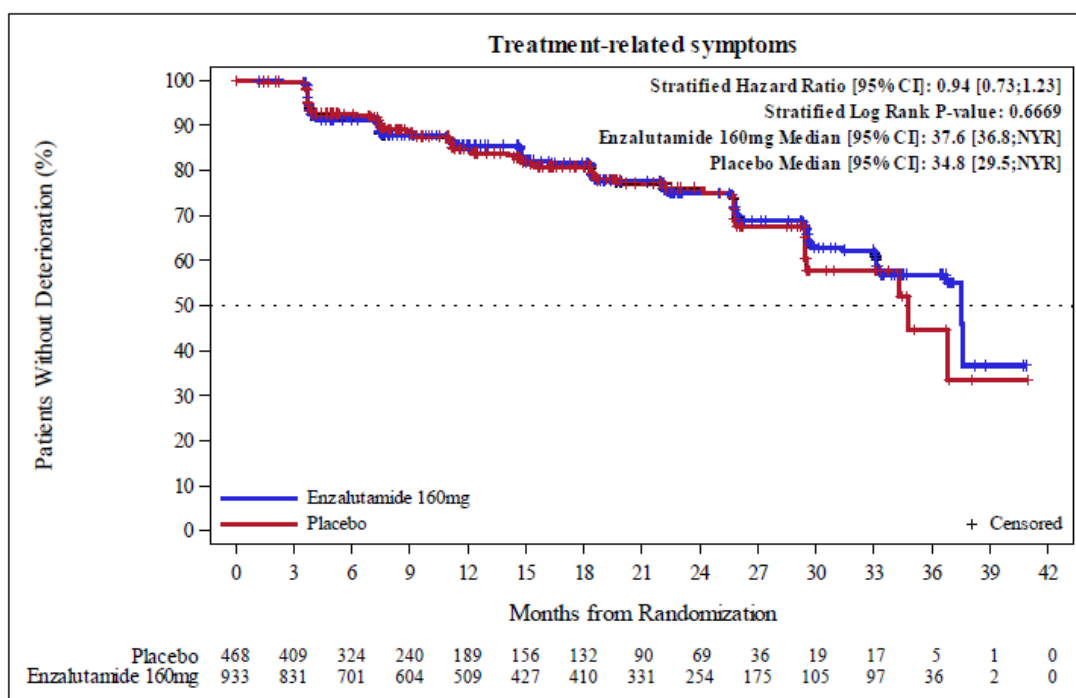


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkung der Hormontherapie (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod)

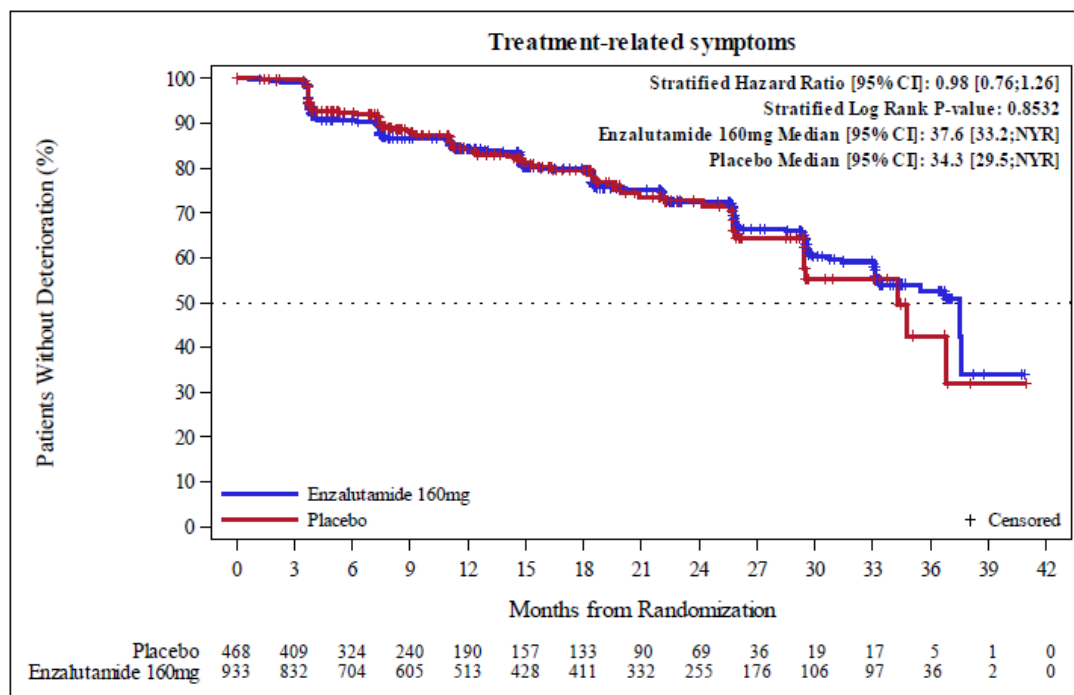


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkung der Hormontherapie (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod)

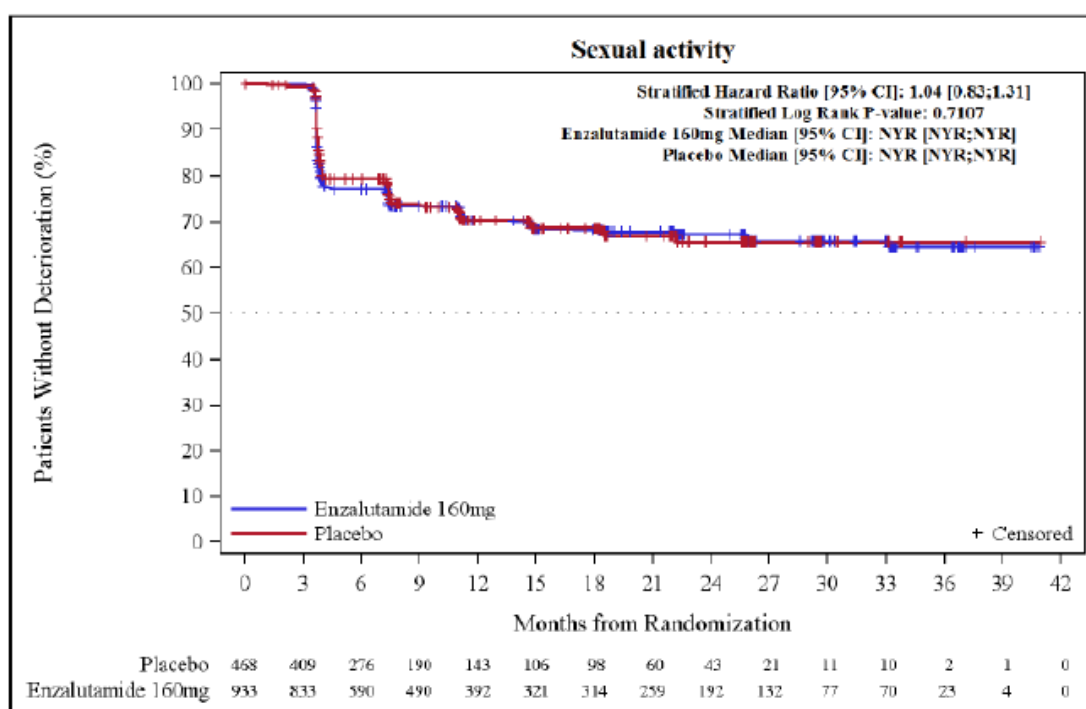


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

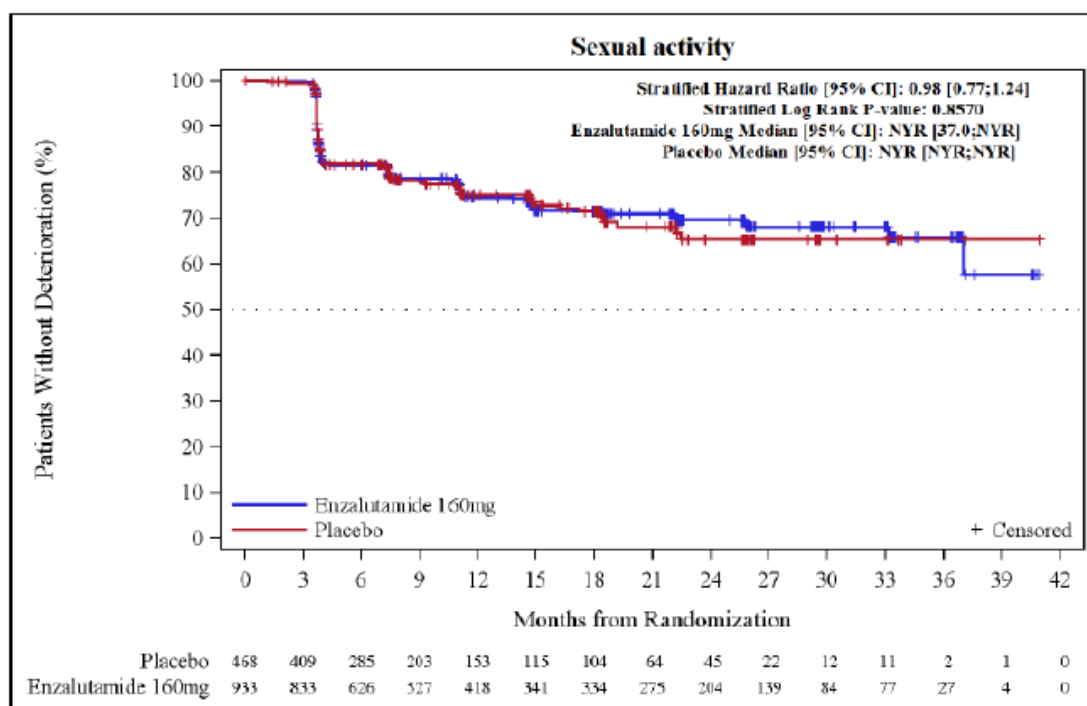


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

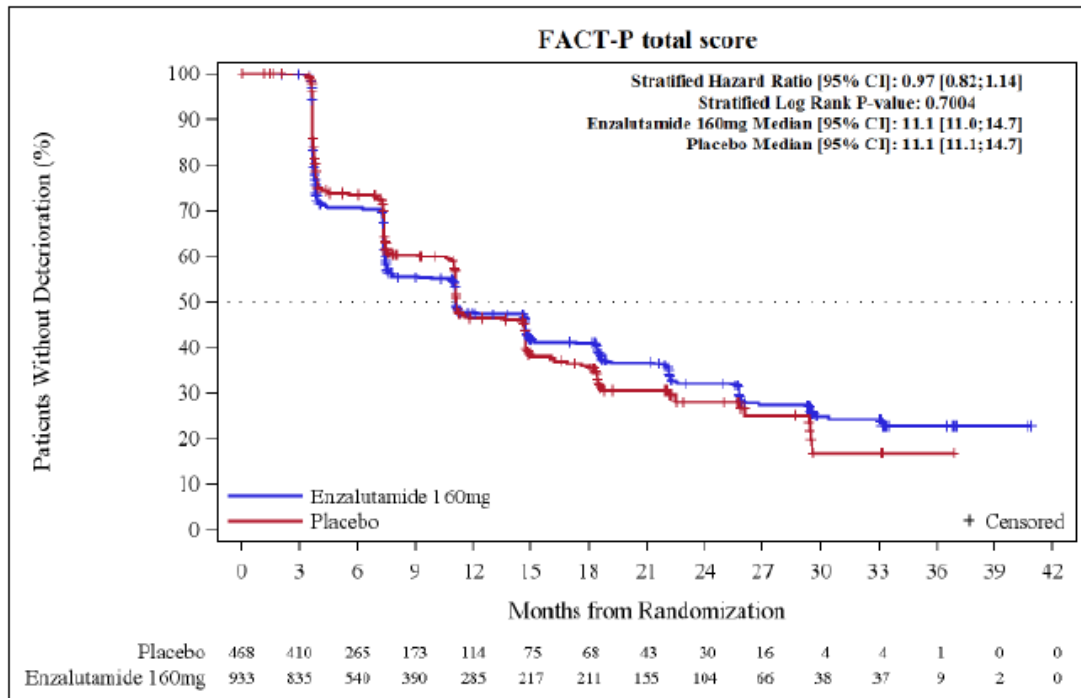


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

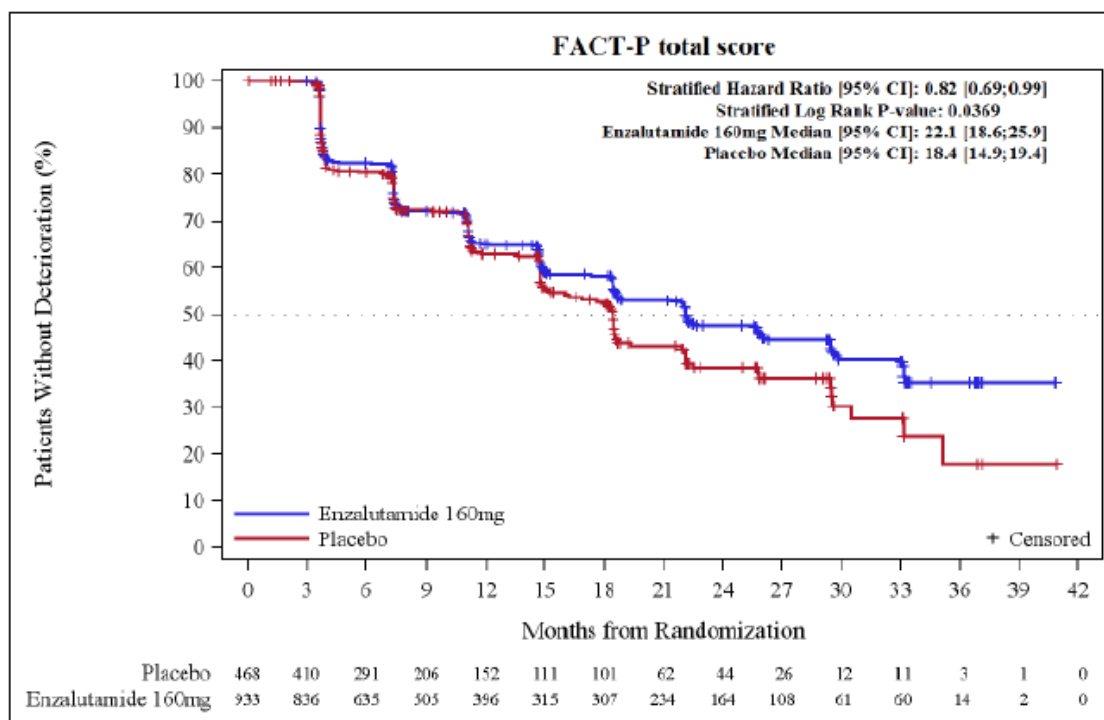


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

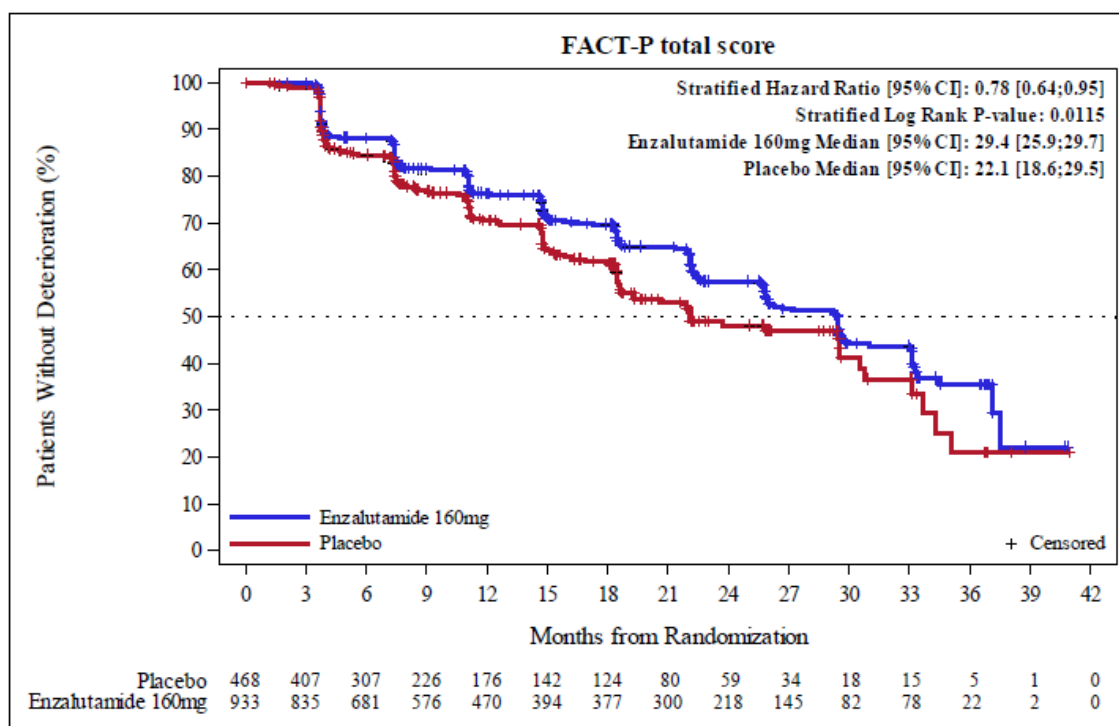


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod)

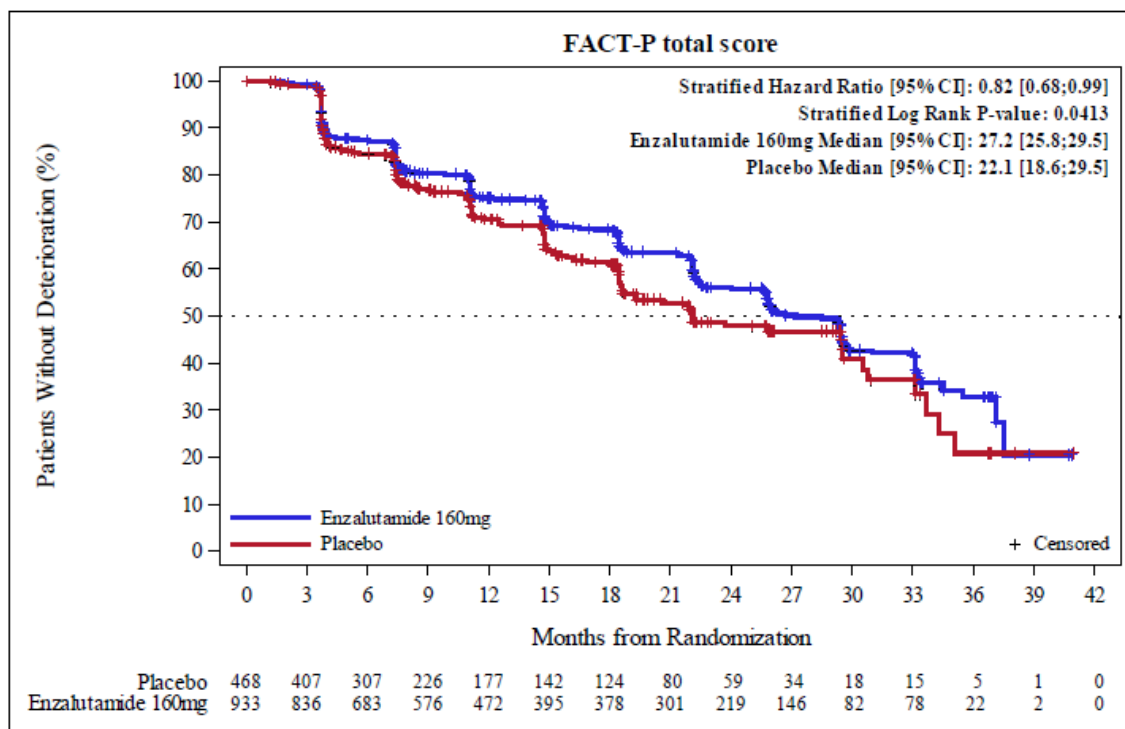


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod)

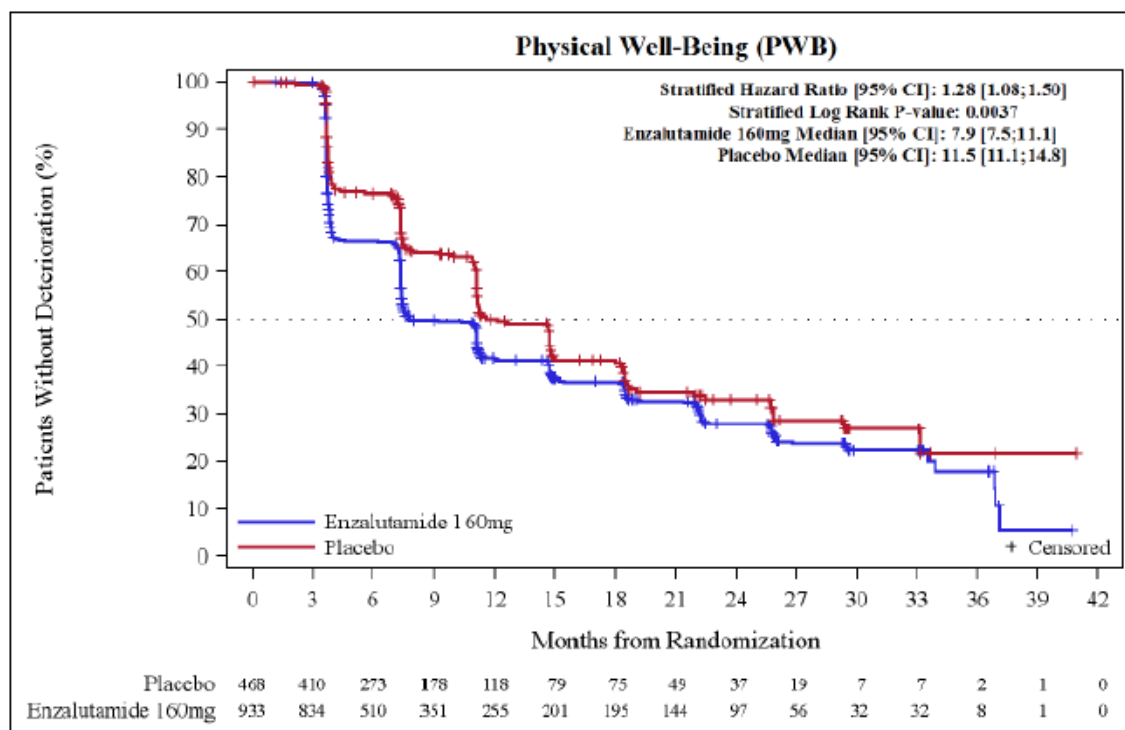


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P, physisches Wohlbefinden), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

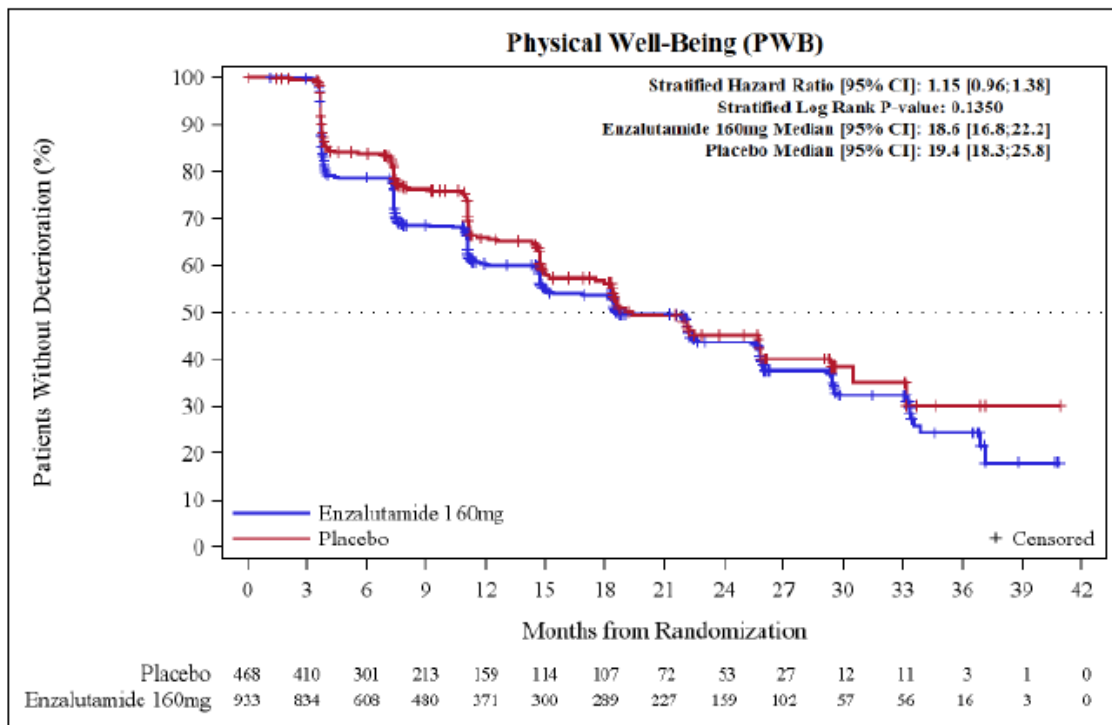


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P, physisches Wohlbefinden), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

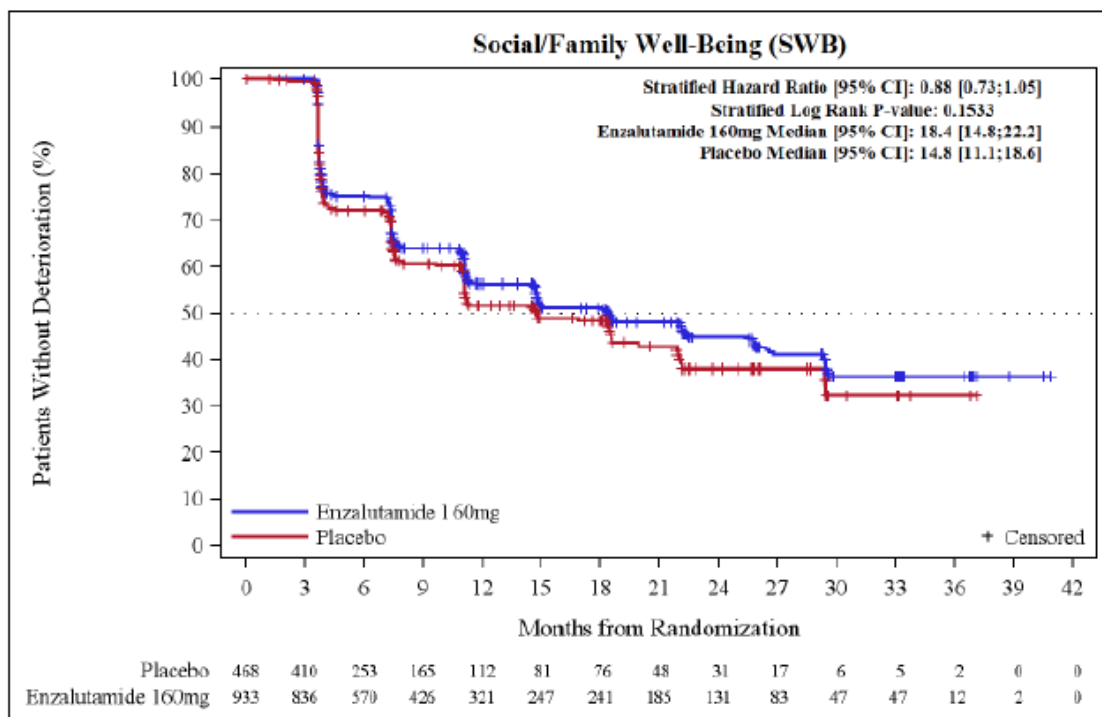


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P, soziales Wohlbefinden), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

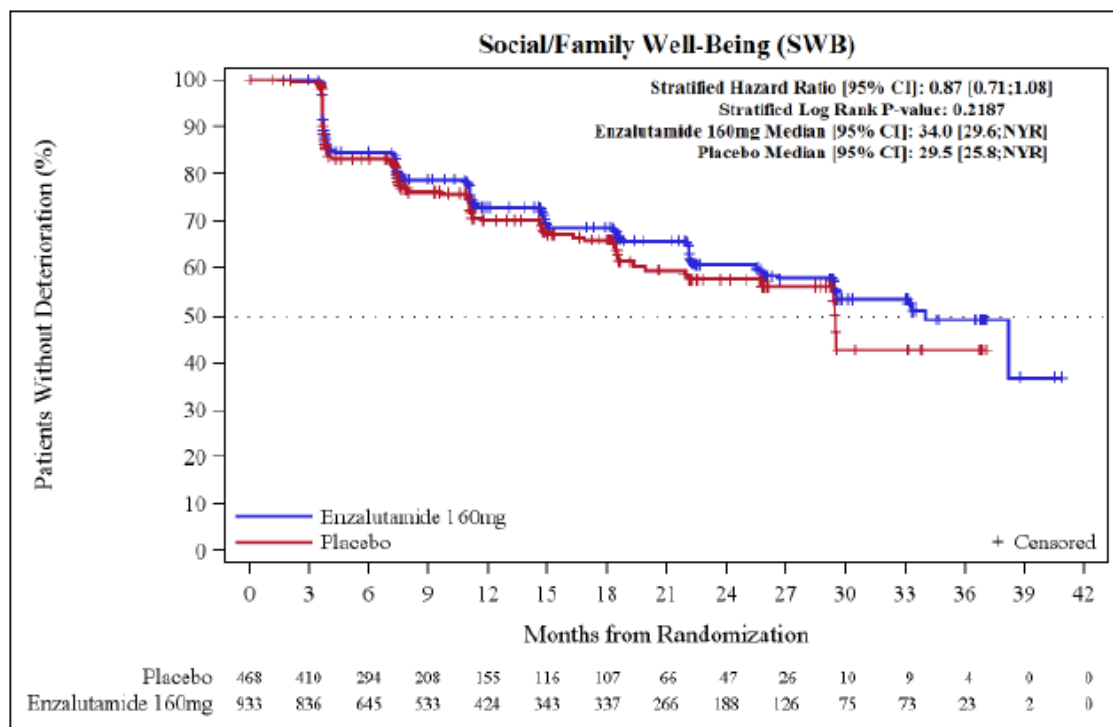


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P, soziales Wohlbefinden), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

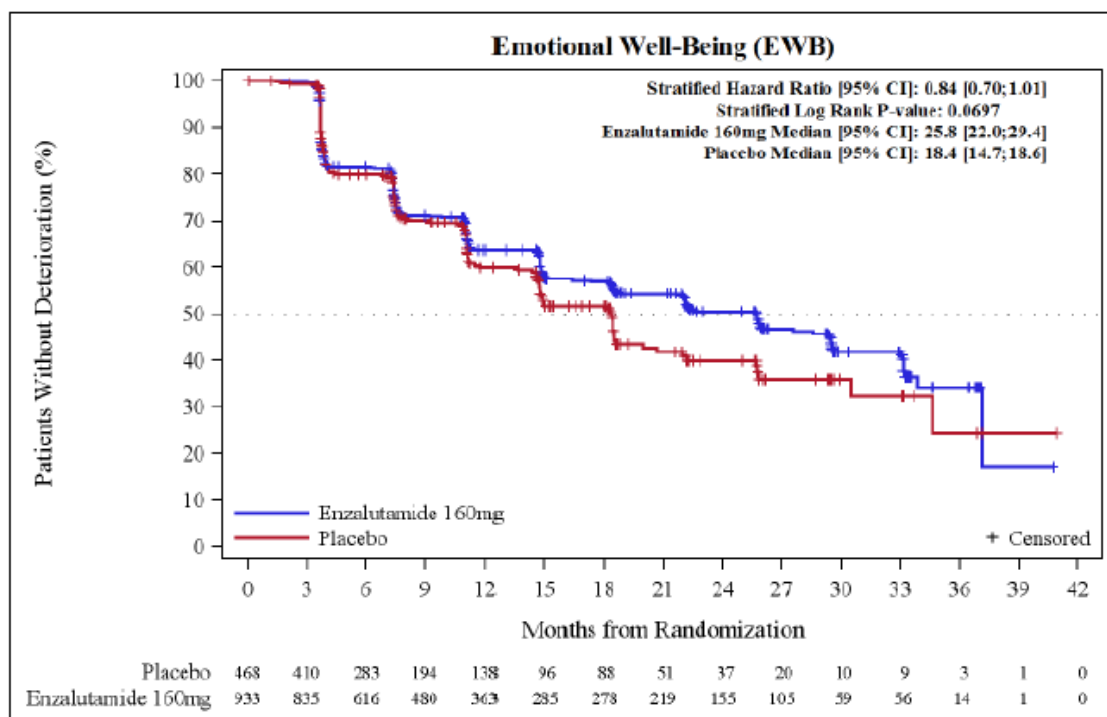


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P emotionales Wohlbefinden), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

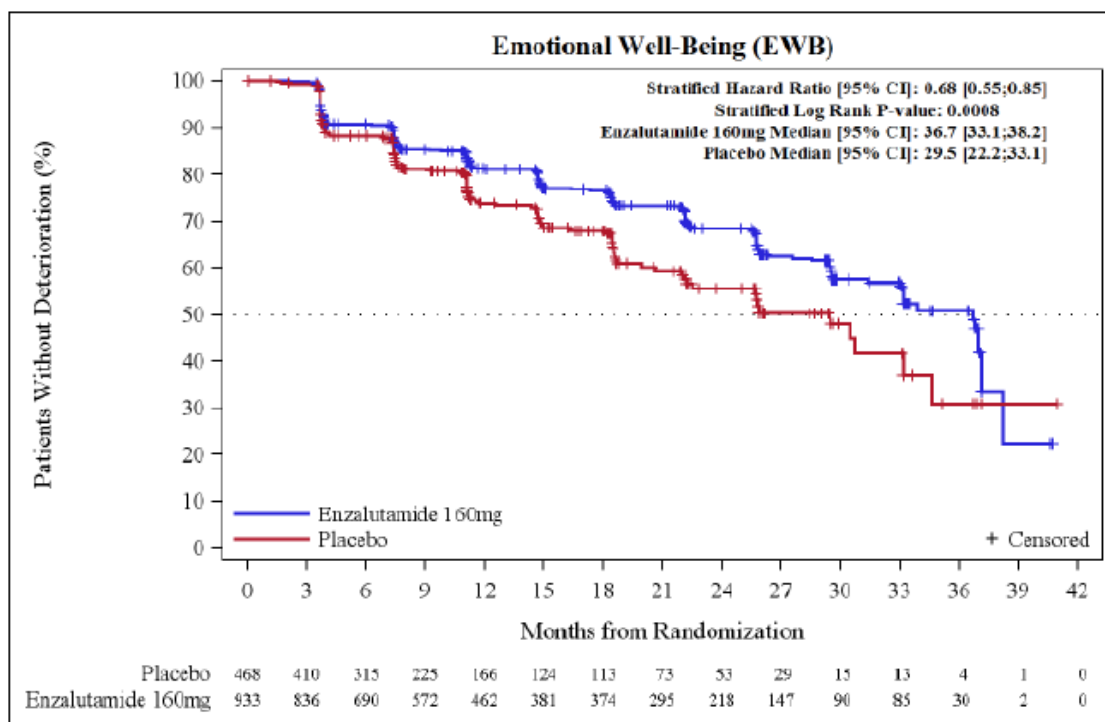


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P emotionales Wohlbefinden), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

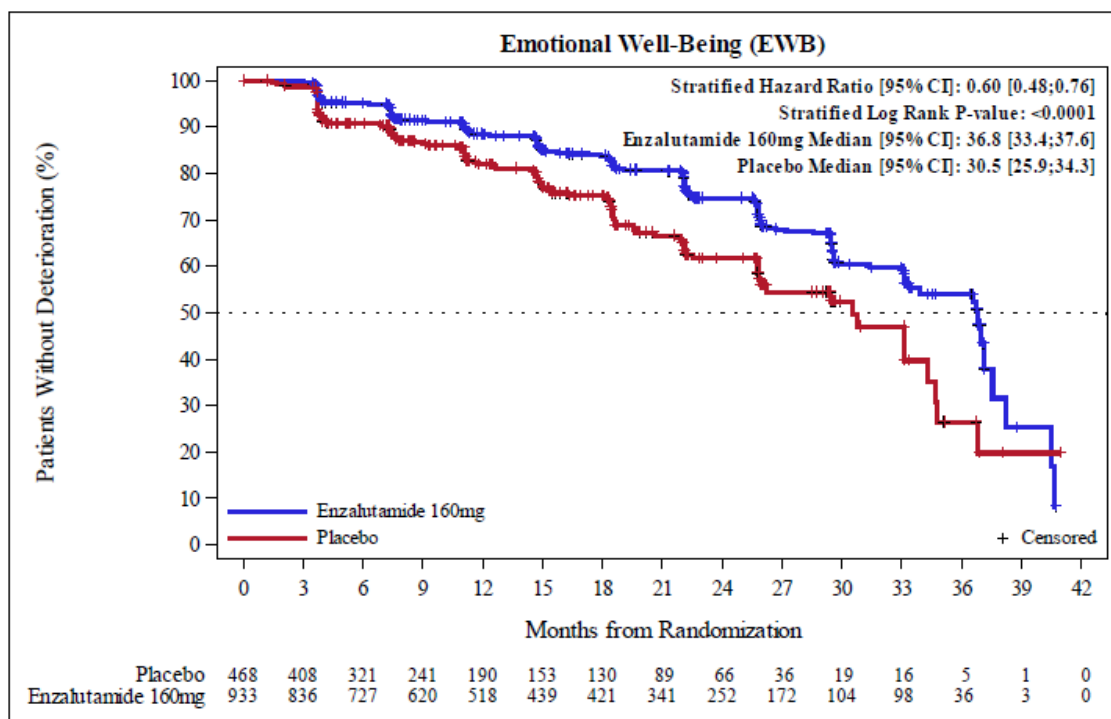


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P emotionales Wohlbefinden), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod)

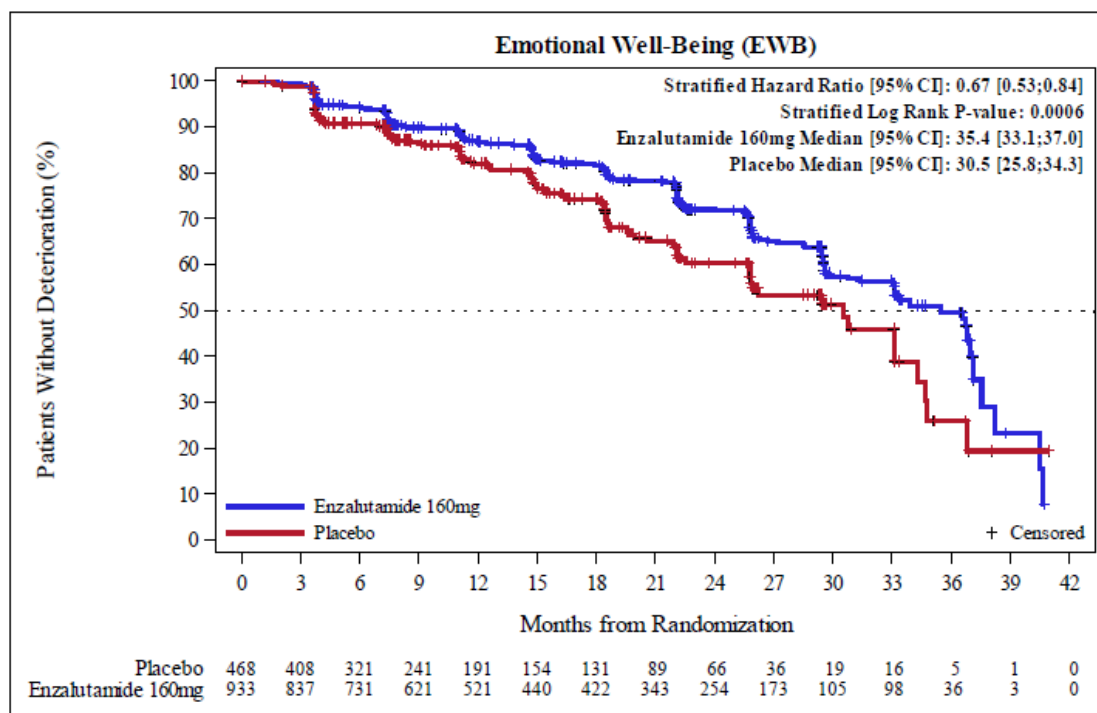


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P emotionales Wohlbefinden), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod)

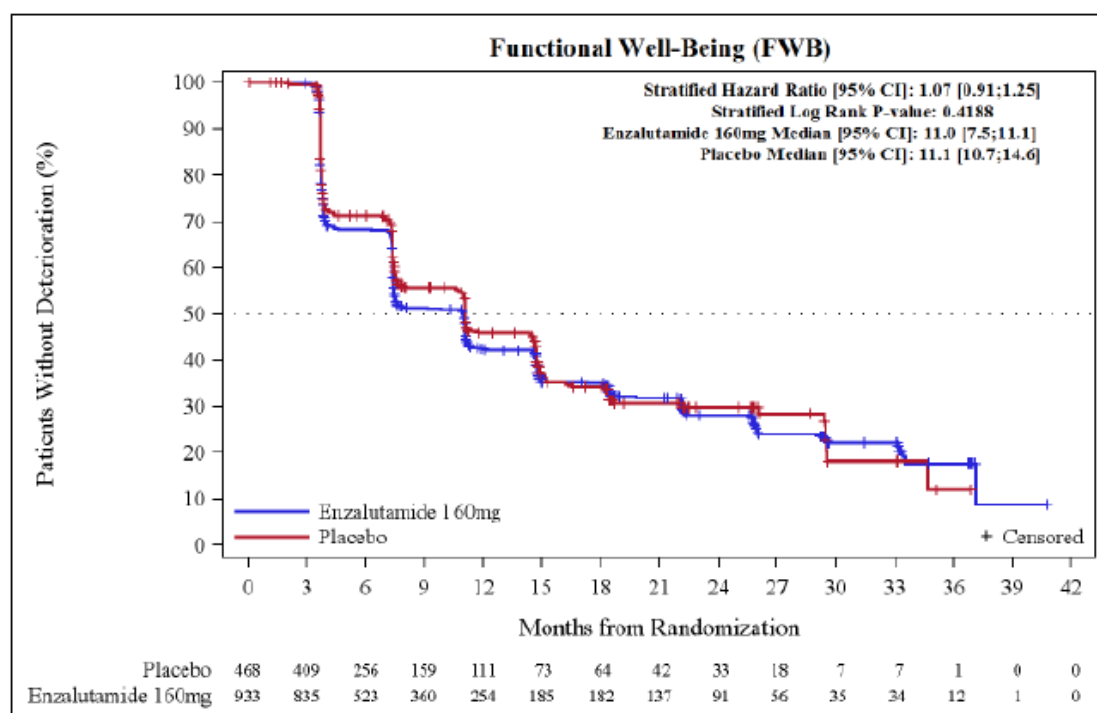


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P funktionales Wohlbefinden), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

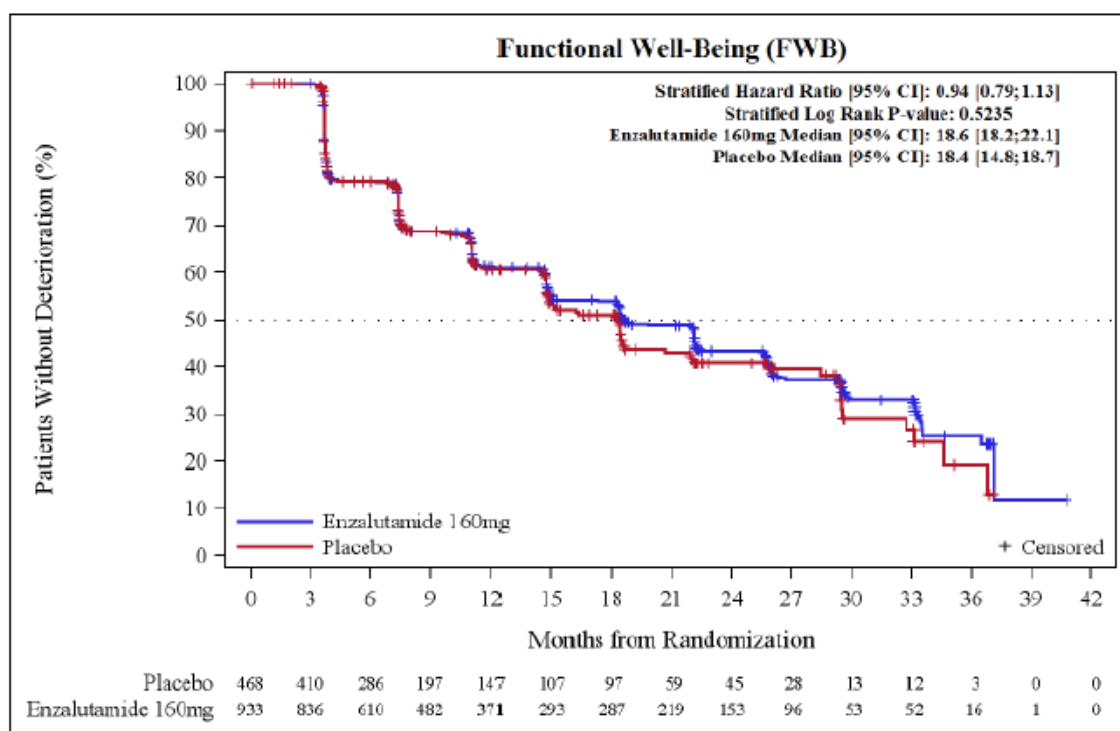


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P funktionales Wohlbefinden), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

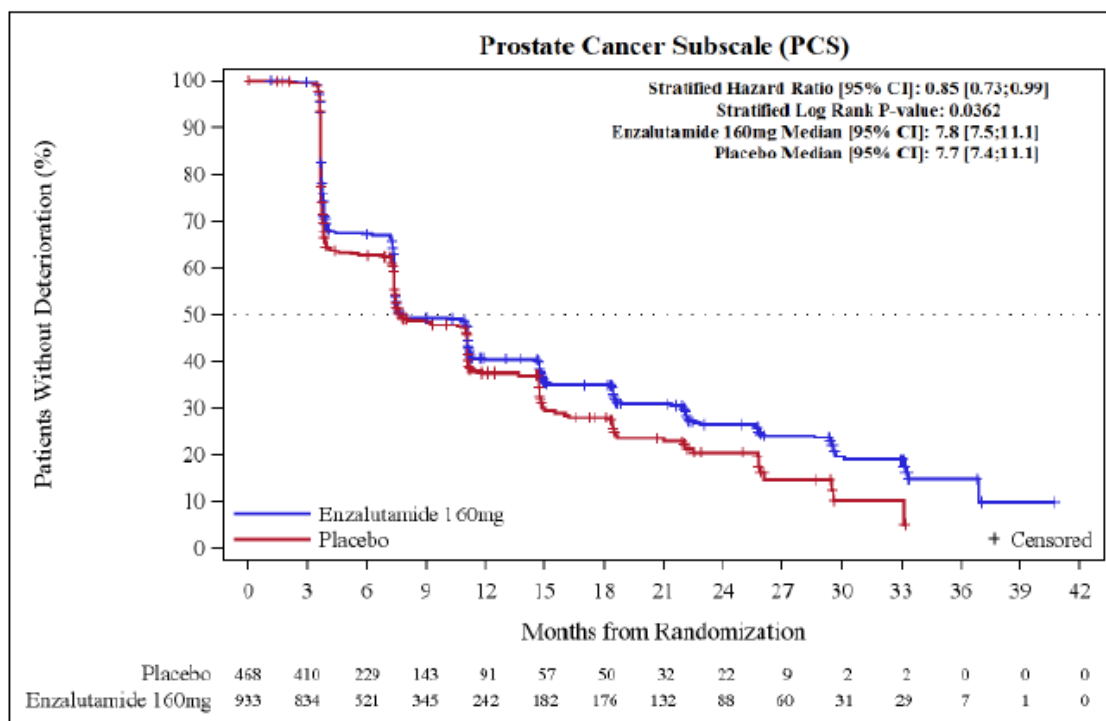


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-PCS-Subskala), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

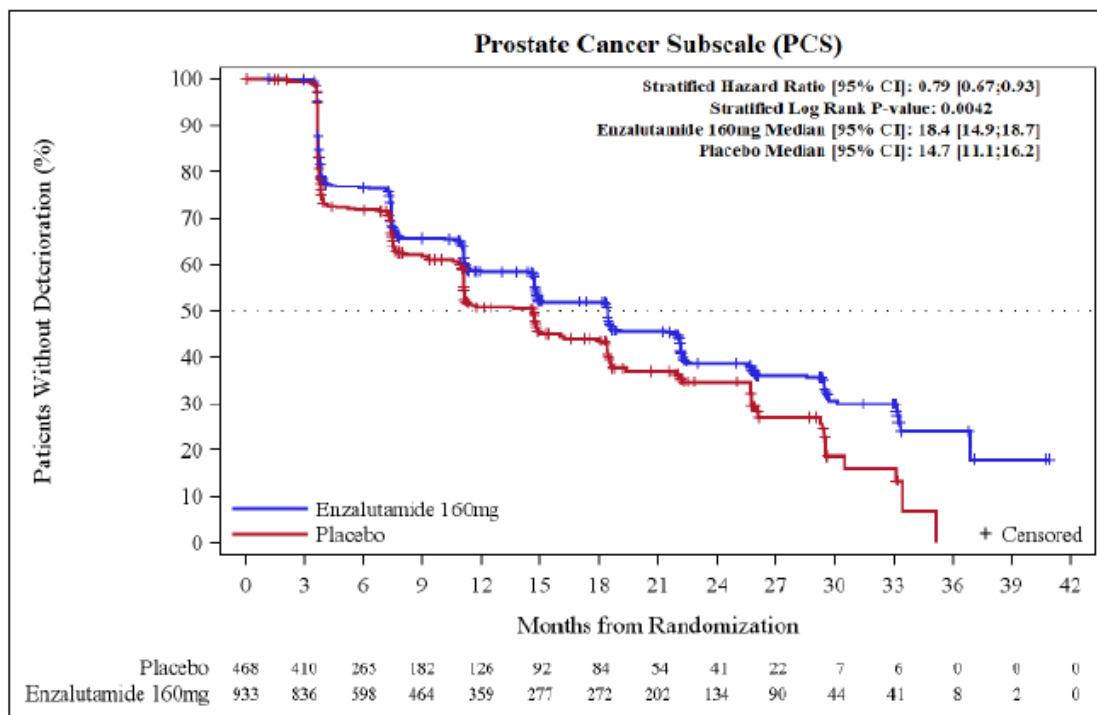


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-PCS-Subskala), Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

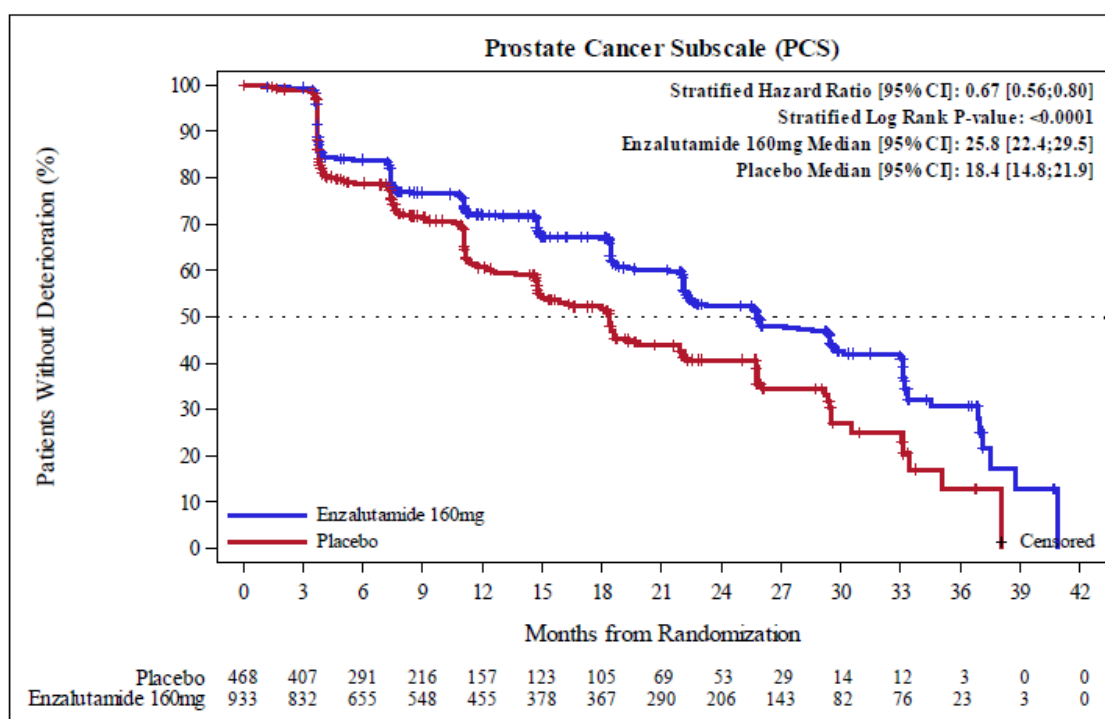


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-PCS-Subskala), Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (exklusive Tod)

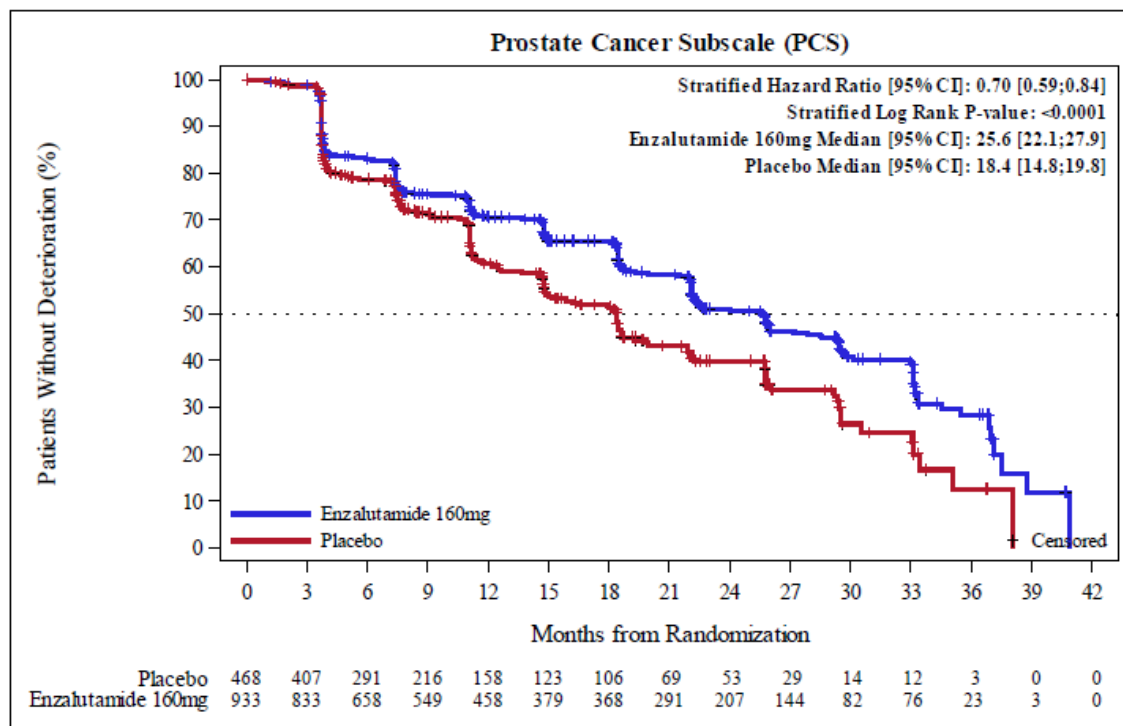


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P-PCS-Subskala), Zeit bis definitiven Verschlechterung (inklusive Tod)