Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4A

Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.05.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 11
Abkürzungsverzeichnis ... 19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 23
4.2 Methodik ... 37
4.2.1 Fragestellung ... 37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 39
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 52
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 78
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 80
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 119
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 121
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 122
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT ... 122
4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT ... 130

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT 147
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 297
4.3.1.3.2.1 *A priori* definierte Subgruppenanalysen – RCT 301
4.3.1.3.2.2 *A posteriori* definierte Subgruppenanalysen – RCT 303
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 343
4.3.2 Weitere Unterlagen 346
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 346
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 346
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 346
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 347
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 347
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 350
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 350
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 350
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 350
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 351
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 352
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 352
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 353
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 354
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 354
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 354
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 355
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 355
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 355
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 356
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 356
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 357
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 357
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 360
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 382
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 383
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 383
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 383
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 383
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 384
4.6 Referenzliste 386
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 394
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 399

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 401
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 405
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 524
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten..... 552
Anhang 4-G : Darstellung der *a priori* und *post hoc* definierten Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben..... 584
Anhang 4-H : Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ 588
Anhang 4-I : Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen zytotoxischen Chemotherapie“..... 591
Anhang 4-J : Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“..... 594
Anhang 4-K : Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“..... 597
Anhang 4-L : Darstellung der Haupt- und Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)“ 626
Anhang 4-M : Darstellung der Haupt- und Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)“ 943
Anhang 4-N : Darstellung der Haupt- und Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)“..... 998
Anhang 4-O : Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“..... 1029
Anhang 4-P : Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“..... 1032
Anhang 4-Q : Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 1035
Anhang 4-R : Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 1038

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien. ... 25
Tabelle 4-2: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität für die Studie PROSPER – 3. Datenschnitt (ITT-Population) ... 28
Tabelle 4-3: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit für die Studie PROSPER – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population) ... 30
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER – 3. Datenschnitt ... 33
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien. ... 39
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
Tabelle 4-13: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 5 % der Patienten des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie bis zum Zeitpunkt des möglichen *Cross-over* erhielten – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population) ... 93
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – 1. Datenschnitt ... 96
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Subgruppe „Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – 1. Datenschnitt ... 97
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subgruppe „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – 1. Datenschnitt ... 100
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subgruppe „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – 1. Datenschnitt ... 103
Tabelle 4-18: Demographische Charakteristika der Patienten mit einem *Cross-over* (ITT-Population) – 3. Datenschnitt ... 105

Tabelle 4-19: Länder und Studienzentren der Studie PROSPER 107
Tabelle 4-20: Arten der vorherigen operativen Eingriffe zum Prostatakarzinom 108
Tabelle 4-21: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes 114
Tabelle 4-22: Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Studienpopulation für die jeweiligen Endpunkte zum 3. Datenschnitt vom 15.10.2019 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten) 117
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 121
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ 125
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 127
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ 130
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 133
Tabelle 4-31: Auflistung der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie nach Abbruch der Studienmedikation, welche mehr als 1 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm erhalten haben – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population) 136
Tabelle 4-32: Auflistung der antineoplastischen Therapien, welche mehr als 5 % der Patienten des jeweiligen Arms während der Behandlung erhielten – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population) 137
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ 139
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 141
Tabelle 4-36: Auflistung der ersten nachfolgenden zytotoxischen Chemotherapie nach Abbruch der Studienmedikation – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population) 144
Tabelle 4-37: Auflistung jeglicher nachfolgenden zytotoxischen Chemotherapie nach Abbruch der Studienmedikation – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population) 145

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ 147
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 151
Tabelle 4-41: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 152
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ 155
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 158
Tabelle 4-45: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 159
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 164
Tabelle 4-47: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 165
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 169
Tabelle 4-49: Einzeldarstellung der aufgetretenen PT des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen – 3. Datenschnitt 170
Tabelle 4-50: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 171
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 176
Tabelle 4-52: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 177
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 182

Tabelle 4-54: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 183

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 187

Tabelle 4-56: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 188

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 192

Tabelle 4-58: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 193

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ 198

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 202

Tabelle 4-62: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 207

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 244

Tabelle 4-64: Inzidenzen für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 246

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 257

Tabelle 4-66: Inzidenzen für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 258

Tabelle 4-67: Inzidenzen für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 3. Datenschnitt 262

Tabelle 4-68: Übersicht der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zwischen Enzalutamid + ADT und ADT 269

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ 271

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 274

Tabelle 4-72: Inzidenzen für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 275

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ 278

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 281

Tabelle 4-76: Inzidenzen für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 282

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 285

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 286

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 288

Tabelle 4-80: Inzidenzen für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 289

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 292

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 292

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 294

Tabelle 4-84: Inzidenzen für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt 295

Tabelle 4 -85 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – 3. Datenschnitt 299

Tabelle 4-86: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER für die *a priori* definierten Subgruppenanalysen – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 301

Tabelle 4-87: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER für die *a posteriori*

definierten Subgruppenanalysen zu den Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 303

Tabelle 4-88: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen zu den Sicherheitsendpunkten – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 304

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER – 3. Datenschnitt 315

Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 317

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 321

Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 325

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 329

Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 333

Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 337

Tabelle 4-96: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse) 340

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 347

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 347

Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 348

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 348

Tabelle 4-101: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 349
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 351
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 352
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 352
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 353
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 355
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 355
Tabelle 4-108: Übersicht der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zwischen Enzalutamid + ADT und ADT 364
Tabelle 4-109: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt 370
Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 382
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROSPER 524
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROSPER 553

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße (8) 59
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Abbildung 3: Schema der Studie PROSPER 110
Abbildung 4: Schematische Darstellung der *Open-Label*-Periode 112
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben – 3. Datenschnitt (466 Todesfälle)“ 128
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben – 3. Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse – RPSFTM-Methode)“ 129
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – 3. Datenschnitt 134
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich der aufgetretenen Todesfälle“ – 3. Datenschnitt 135
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – 3. Datenschnitt 142
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben (einschließlich der aufgetretenen Todesfälle)“ – 3. Datenschnitt 143
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – 3. Datenschnitt 153
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – 3. Datenschnitt 154
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen“ – 3. Datenschnitt 160
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt 161
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen (schwer)“ – 3. Datenschnitt 162
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt 163
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie“ – 3. Datenschnitt 165
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt 166
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie (schwer)“ – 3. Datenschnitt 167

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt 168
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ – 3. Datenschnitt 172
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt 173
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (schwer)“ – 3. Datenschnitt 174
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt 175
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie“ – 3. Datenschnitt 178
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt 179
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie (schwer)“ – 3. Datenschnitt 180
Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt 181
Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung“ – 3. Datenschnitt 183
Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt .. 184
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung (schwer)“ – 3. Datenschnitt 185
Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt 186
Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ – 3. Datenschnitt 188
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt 189
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (schwer)“ – 3. Datenschnitt 190

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt 191

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)“ – 3. Datenschnitt 194

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt 195

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (schwer)“ – 3. Datenschnitt 196

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt 197

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Augenerkrankungen (SOC)“ – 3. Datenschnitt 209

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Augenerkrankungen (SOC) – Konjunktivitis (PT)“ – 3. Datenschnitt 210

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Erbrechen (PT)“ – 3. Datenschnitt 211

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)“ – 3. Datenschnitt 212

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)“ – 3. Datenschnitt 213

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC) – Gangstörung (PT)“ – 3. Datenschnitt 214

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Harnwegsinfektion (PT)“ – 3. Datenschnitt 215

Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ – 3. Datenschnitt 216

Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Sturz (PT)“ – 3. Datenschnitt 217

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Rippenfraktur (PT)“ – 3. Datenschnitt . 218

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Untersuchungen (SOC) – Gewichtsabnahme (PT)“ – 3. Datenschnitt 219

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ – 3. Datenschnitt 220

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Apettitabnahme (PT)“ – 3. Datenschnitt 221

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Hyperkaliämie (PT)“ – 3. Datenschnitt 222

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – 3. Datenschnitt 223

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Aufmerksamkeitsstörung (PT)“ – 3. Datenschnitt 224

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Schwindelgefühl (PT)“ – 3. Datenschnitt..... 225

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)“ – 3. Datenschnitt 226

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Kopfschmerz (PT)“ – 3. Datenschnitt 227

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Präsynkope (PT)“ – 3. Datenschnitt 228

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – *Restless-Legs* Syndrom (PT)“ – 3. Datenschnitt 229

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“ – 3. Datenschnitt 230

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Depression (PT)“ – 3. Datenschnitt 231

Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ – 3. Datenschnitt 232

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Dysurie (PT)“ – 3. Datenschnitt 233

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Hydronephrosie (PT)“ – 3. Datenschnitt 234

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Symptome der unteren Harnwege (PT)“ – 3. Datenschnitt 235

Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Pollakisurie (PT)“ – 3. Datenschnitt 236

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)“ – 3. Datenschnitt 237

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)“ – 3. Datenschnitt 238

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Epistaxis (PT)“ – 3. Datenschnitt 239

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC)“ – 3. Datenschnitt 240

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzegefühl (PT)“ – 3. Datenschnitt 241

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzewallung (PT)“ – 3. Datenschnitt 242

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hypertonie (PT)“ – 3. Datenschnitt 243

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)“ – 3. Datenschnitt 247

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) –

Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)“ – 3. Datenschnitt 248

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – 3. Datenschnitt 249

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ – 3. Datenschnitt 250

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Hämaturie (PT)“ – 3. Datenschnitt 251

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)“ – 3. Datenschnitt 252

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)“ – 3. Datenschnitt 253

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Lungenembolie (PT)“ – 3. Datenschnitt 254

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC)“ – 3. Datenschnitt 255

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hypertonie (PT)“ – 3. Datenschnitt 256

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ – 3. Datenschnitt 259

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)“ – 3. Datenschnitt 260

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)“ – 3. Datenschnitt 261

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ – 3. Datenschnitt 276

Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – 3. Datenschnitt 277

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – 3. Datenschnitt 283

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – 3. Datenschnitt 284
Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – 3. Datenschnitt..... 295
Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – 3. Datenschnitt..... 296
Abbildung 95: *Forest-Plot* der *a priori* Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – 3. Datenschnitt..... 302
Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – 3. Datenschnitt..... 318
Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – 3. Datenschnitt 319
Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – 3. Datenschnitt..... 320
Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – 3. Datenschnitt..... 322
Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – 3. Datenschnitt..... 323
Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – 3. Datenschnitt..... 324
Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ – 3. Datenschnitt..... 326
Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ – 3. Datenschnitt..... 327
Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ – 3. Datenschnitt..... 328
Abbildung 105: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – 3. Datenschnitt..... 330
Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – 3. Datenschnitt..... 331

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – 3. Datenschnitt 332

Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben“ – 3. Datenschnitt 334

Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben“ – 3. Datenschnitt. 335

Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben“ – 3. Datenschnitt 336

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ – 3. Datenschnitt 338

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ – 3. Datenschnitt 339

Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ – 3. Datenschnitt 341

Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ – 3. Datenschnitt 342

Abbildung 115: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für die PROSPER-Studie (1. Datenschnitt) 550

Abbildung 116: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für die PROSPER-Studie (3. Datenschnitt) 551

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BICR	Verblindeter, unabhängiger zentraler radiologischer Review (*blinded independent central radiology review*)
BPI-SF	*Brief Pain Inventory – Short Form*
BTA	Knochenerhaltende Wirkstoffe *(Bone targeting agents)*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CRF	*Case Report Form*
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CT	Computertomographie
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CYP	Cytochrom
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E	Einschlusskriterium
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	*European Medicines Agency*
EORTC	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EORTC QLQ-C30	*EORTC Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*)
EORTC QLQ-PR25	*EORTC Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*)
EQ-5D	*European Quality of Life Five-Domain Scale*
EQ-5D-5L	*European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale*
EU-CTR	*European Union Clinical Trials Register*
FACT-P	*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*

Abkürzung	**Bedeutung**
FDA	*U.S. Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	*Hazard Ratio*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
INN	Internationaler Freiname (*International Nonproprietary Name*)
INR	*International Normalized Ratio*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention-to-Treat*
IXRS	*Interactive voice/web recognition system*
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LHRH	*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*
Max.	Maximum
MDV3100	Bezeichnung für Enzalutamid vor der Vergabe dieses Freinamens (INN) für den Wirkstoff
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MFS	Metastasen-freies Überleben
Min.	Minimum
MMRM	*Mixed Model for Repeated Measurement*
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
n. b.	Nicht bestimmbar
n. d.	Nicht durchgeführt
n. e.	Nicht erreicht
n/N	Anzahl
NCI-CTCAE	*National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
Nos	*National Osteoporosis Society*
NYHA	*New York Heart Association*
OS	*Overall Survival*
PCWG2	*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*

Abkürzung	**Bedeutung**
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSA-DT	PSA-*Doubling Time*
PT	*Preferred Term*
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)
RECIST	*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
RPSFTM	*Rank-Preserving Structural Failure Time Model*
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung *(standard deviation)*
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	*Standardised MedDRA Query*
SOC	*System Organ Class*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	*Tumor/Nodes/Metastases*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEBI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	*Upper limit of Normal*
USA	*United States of America*
vs.	*Versus*
WHO	*World Health Organization*
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Enzalutamid ist ein Arzneimittel zur medikamentösen Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (Hochrisiko-nmCRPC).

Enzalutamid (Xtandi) erhielt seine Erstzulassung am 21.06.2013 zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Am 28.11.2014 wurde die Zulassung von Enzalutamid um das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist“, erweitert. Die bereits abgeschlossenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Vorgangsnummer: 2013-09-01-D-073 und 2015-01-01-D-146) stellen keinen Gegenstand des vorliegenden Dossiers dar.

Den Beschluss für Enzalutamid in der vorliegenden Indikation vom 16.05.2019 befristete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bis zum 15.05.2020. Gemäß den Tragenden Gründen sollen im Rahmen des Befristungsdossiers die Ergebnisse der 3. Interimsanalyse (nach 440 Todesfällen) der Studie PROSPER dargelegt werden. Die Daten der 3. Interimsanalyse liegen seit dem 15.10.2019 vor. Es handelt sich bei dieser um den finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben der Studie PROSPER.

Die Fragestellung des vorliegenden Befristungsdossiers betrifft den medizinischen Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation bei der Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC. Astellas folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichtherapie (ZVT) durch den G-BA vom 10.08.2017.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Enzalutamid wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken (*clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP), *Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency* (EMA) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIS) sowie in bibliografischen Datenbanken (*MEDLINE®*, *Embase®* inkl. *Embase® Alert* und *Cochrane*) durchgeführt. Neben einer ergänzenden Suche auf der Webseite des G-BA zu veröffentlichten Daten zur Studienmethodik und -ergebnissen, wurden alle von Astellas durchgeführten Studien sowie Studien mit finanzieller Beteiligung hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Die Selektion der relevanten Studien sowie Ergebnisberichte wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Im Rahmen dieser Suche wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC identifiziert (PROSPER). Alle Patienten mussten ihre Androgendeprivationstherapie (ADT) während der Studie mittels Luteinisierenden-Hormon-*Releasing*-Hormon (LHRH)-Analoga beibehalten, es sei denn, die Patienten wiesen eine bilaterale Orchiektomie in der Vorgeschichte auf. Folglich wurde die ZVT des abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation in der placebokontrollierten Studie PROSPER adäquat umgesetzt. Die Studie PROSPER entspricht der im Rahmen des G-BA Beschlusses zugrundeliegenden Studie zur Befristung zu Enzalutamid vom 16.05.2019.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien.

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation[a]
E4	Vergleichstherapie	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation[a]
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
a: eine konventionelle ADT ist definiert als operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten. Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; ADT: Androgrendeprivationstherapie; E: Einschlusskriterium; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid liegt eine vergleichende randomisierte Studie (PROSPER) vor. 1.401 Patienten mit einem kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom wurden in einem 2:1 Verhältnis in die beiden Studienarme der PROSPER-Studie randomisiert. Die Grundlage der durchgeführten Analysen bildeten die *Intention-to-Treat* (ITT)-Population (933 Patienten im Enzalutamid-Arm bzw. 468 Patienten im ADT-Arm) bzw. die *Safety*-Population (930 Patienten im Enzalutamid-Arm und 465 Patienten im ADT-Arm). Nach Erreichen des primären Zielkriteriums des Metastasen-freien Überlebens (MFS) im Rahmen des 1. Datenschnittes wurde die Verblindung der Studie aufgehoben und geeignete Patienten konnten die Studie im Rahmen einer *Open-Label*-Periode, in der die Patienten aus dem ADT-Arm in den unverblindeten Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln konnten, fortführen. Patienten, die nicht für die *Open-Label*-Periode geeignet waren (z. B. aufgrund von vorheriger Krankheitsprogression oder Initiierung einer neuen antineoplastischen Behandlung für das Prostatakarzinom), gingen in die Langzeitnachbeobachtung über. Der Anteil an Patienten, bei denen ein *Cross-over* vom ADT- in den Enzalutamid-Behandlungsarm vorgenommen wurde, war mit 18,6 % vergleichsweise niedrig, da ein Großteil der Patienten im ADT-Arm zum Zeitpunkt des möglichen *Cross-overs* bereits eine Krankheitsprogression erfahren hatte.

Neben dem „Gesamtüberleben“ wurden in der *Open-Label*-Periode Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten „Zeit bis zu einer neuen antineoplastischen Therapie“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ sowie „Sicherheit“ erfasst. Weitere Endpunkte, die z. B. im Rahmen des 1. Datenschnittes dargestellt wurden, wurden nicht mehr erhoben und sind daher nicht Bestandteil des vorliegenden Modul 4A.

Alle patientenrelevanten Endpunkte wurden zum 3. Datenschnitt anhand von Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Die Darstellung der Endpunkte erfolgt mittels *Hazard Ratio* (HR) einschließlich Konfidenzintervall und p-Wert sowie Kaplan-Meier-Kurven. Die Sicherheitsperiode umfasste Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm während der doppelblinden Behandlungsphase einschließlich der *Open-Label*-Periode sowie Patienten im ADT-Arm während der doppelblinden Behandlungsphase mit Zensierung bei *Cross-over*.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der Zulassungspopulation erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die Subgruppen „Alter“, „Region“ und „*Gleason Score*“. Zur Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren wurden Interaktionstests durchgeführt. Im Fall eines gemäß der Nomenklatur des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorliegenden Beleges ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation sowie eines statistisch signifikanten Effektes innerhalb einer Subgruppenausprägung, erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Subgruppenanalysen ohne Identifikation einer möglichen Effektmodifikation sind im Anhang 4-G bis Anhang 4-R dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte wurde anhand der Vorgaben des IQWiG und der Verfahrensordnung beurteilt. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung durch die Reviewer wurden mittels Diskussion aufgelöst und von einem dritten Reviewer unabhängig bewertet.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte gemäß dem aktuellen Methodenpapier 5.0 des IQWiG. Wie dort beschrieben, wurden für die verschiedenen Zielgrößenkategorien in Abhängigkeit vom Schweregrad des Ereignisses/der Nebenwirkung verschiedene Schwellenwerte zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Enzalutamid eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (PROSPER) vorliegt, ist die Durchführung eines indirekten Vergleiches bzw. einer Meta-Analyse nicht erforderlich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die PROSPER-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multinationale, multizentrische, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC. Die Patienten in beiden Studienarmen behielten neben der Therapie mittels Enzalutamid bzw. Placebo die bestehende konventionelle Androgendeprivation bei, sofern bei den Patienten in der Vergangenheit keine operative Kastration (bilaterale Orchiektomie) vorgenommen wurde. Das Zuteilungsverhältnis auf die Enzalutamid- bzw. Vergleichsgruppe erfolgte im Verhältnis 2:1 (933 Patienten in der Enzalutamid-Gruppe vs. 468 Patienten in der Vergleichsgruppe; ITT-Population). Die Studie wurde in 32 Ländern an insgesamt 254 Studienzentren durchgeführt.

Nach Erreichen des primären Zielkriteriums „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ erfolgte die Aufhebung der Verblindung der Studie PROSPER und geeignete Patienten aus dem Enzalutamid-Behandlungsarm konnten die Behandlung während einer *Open-Label*-Periode fortführen. Hierzu wurde es geeigneten Patienten aus dem ADT-Arm ermöglicht in den Enzalutamid-Arm zu wechseln. Der Anteil an ADT-Patienten, die in den Enzalutamid-Arm wechselten (*Cross-over*), betrug 18,6 %. Da im Rahmen der *Open-Label*-Periode nur noch spezifische Parameter erhoben wurden, z. B. Überlebensstatus, nachfolgende Therapien für das Prostatakarzinom und Sicherheit, können für den 3. Datenschnitt (15.10.2019) nur ein Teil der Endpunkte aus der Erstbewertung dargestellt werden.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde aufgrund der Größe der Studie, ihres randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Designs, der vorliegenden internen wie externen Validität sowie der sich anschließenden unverblindeten Enzalutamid-*Extension* insgesamt mit

„niedrig“ bewertet. Die Studie PROSPER weist damit eine hohe Ergebnissicherheit auf und wird zur Ableitung eines Hinweises für einen Zusatznutzen herangezogen.

In Tabelle 4-2 werden Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte dargestellt, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden konnte. Hervorzuheben ist der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid hinsichtlich des Gesamtüberlebens, insbesondere unter Berücksichtigung der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens von mehr als zehn Monaten (Median: 10,7 Monate). Dieser Unterschied ist von hoher klinischer Relevanz, da die Überlebensdauer der Patienten unter Standardtherapie sehr begrenzt ist.

Tabelle 4-2: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität für die Studie PROSPER – 3. Datenschnitt (ITT-Population)

Enzalutamid + ADT	**ADT**	**Enzalutamid + ADT vs. ADT**		**Endpunktkategorie & Zusatznutzen**
Median [95 %-KI] Monate	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie Ausmaß**
Mortalität				
Gesamtüberleben				
67,0 [64,0; n. e.]	56,3 [54,4; 63,0]	0,73 [0,61; 0,88]	p = 0,0011	Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Morbidität				
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie				
66,7 [56,4; n. e.]	19,1 [17,4; 22,1]	0,30 [0,25; 0,35]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie				
n. e. [66,0; n. e.]	n. e. [54,9; n. e.]	0,54 [0,44; 0,67]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht				

Neben den Vorteilen unter Enzalutamid hinsichtlich der Gesamtanzahl und den nicht schweren Fällen einer Leberfunktionsstörung (UEBI), zeigten sich in Bezug auf die UE nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) sowohl positive als auch negative Effekte unter der Behandlung mit Enzalutamid (Tabelle 4-3), wobei die positiven Effekte unter Enzalutamid deutlich überwiegen.

Während es sich bei den Nachteilen überwiegend um die in der Fachinformation aufgeführten häufigen und sehr häufigen Nebenwirkungen (z. B. Fatigue, Sturz, Kopfschmerzen, Aufmerksamkeitsstörung, *Restless-Legs* Syndrom, Hitzewallungen, Hypertonie) von mehrheitlich nicht schwerer Ausprägung handelte, zeigten sich unter Enzalutamid insbesondere positive Effekte auf die Niere und Harnwege (Harnretention, Hämaturie, akutes Nierenversagen), welche durch die Prostatakarzinomerkrankung hervorgerufen wurden. Diese Vorteile zeigten sich auch konsistent durch statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid bei den Endpunkten schwere (CTCAE Grad ≥ 3) und schwerwiegende UE, welche insgesamt von größerer Relevanz sind als die bekannten Nebenwirkungen von nicht schwerwiegender Ausprägung. Ein geringeres Auftreten von Ereignissen mit Bezug auf die Niere und Harnwege ist mit einer besseren Tumorkontrolle sowie Wirksamkeit von Enzalutamid gleichzusetzen und spiegelte gleichzeitig den positiven Effekt von Enzalutamid auf die Symptomatik wider. Gemäß Literatur werden die Patienten im Stadium des nmCRPC mit am häufigsten durch diese Symptome beeinträchtigt, was die Relevanz dieser Ereignisse, insbesondere mit schwerer und schwerwiegender Ausprägung unterstreicht. (1)

Die bekannten Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind hingegen gut behandelbar, mittels Prophylaxe vorbeugbar und im Vergleich zur Erkrankung von geringerer klinischer Relevanz (z. B. Kopfschmerz). Zudem konnten die Nachteile unter Enzalutamid fast ausschließlich für die übergeordneten UE beobachtet werden (siehe Tabelle 4-3). Lediglich der PT „Fatigue“ der SOC „Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort“, der PT „Hypertonie“ der SOC „Gefäßerkrankungen“ und die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Enzalutamid gegenüber einer ADT in Bezug auf die schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE.

Tabelle 4-3: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit für die Studie PROSPER – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population)

Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid + ADT		**Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid + ADT**	
Systemorganklasse (SOC) ***Preferred Term* (PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. ADT** **HR [95 %-KI]** **p-Wert**	**Systemorganklasse (SOC)** ***Preferred Term* (PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. ADT** **HR [95 %-KI]** **p-Wert**
Sicherheit			
UE			
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	–	Augenerkrankungen (SOC)	1,94 [1,11; 3,38] p = 0,0172
Erbrechen (PT)	0,47 [0,26; 0,86] p = 0,0115	Konjunktivitis (PT)	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0267
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	–	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	1,66 [1,38; 2,00] p < 0,0001
Harnwegsinfektionen (PT)	0,51 [0,33; 0,79] p = 0,0021	Fatigue (PT)	2,29 [1,78; 2,96] p < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	–	Gangstörung (PT)	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0430
Hyperkaliämie (PT)	0,19 [0,06; 0,55] p = 0,0009	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	1,50 [1,13; 1,99] p = 0,0047
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	0,60 [0,49; 0,74] p < 0,0001	Sturz (PT)	1,84 [1,20; 2,82] p = 0,0048
Dysurie (PT)	0,34 [0,18; 0,66] p = 0,0007	Rippenfraktur (PT)	2,36 [1,07; 5,20] p = 0,0285
Hydronephrose (PT)	0,23 [0,10; 0,50] p < 0,0001	*Untersuchungen (SOC)*	–
Symptome der unteren Harnwege (PT)	0,35 [0,14; 0,91] p = 0,0240	Gewichtsabnahme (PT)	2,58 [1,37; 4,88] p = 0,0025
Pollakisurie (PT)	0,58 [0,35; 0,96] p = 0,0317	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	1,40 [1,04; 1,88] p = 0,0268
akutes Nierenversagen (PT)	0,38 [0,16; 0,88] p = 0,0188	Appetitabnahme (PT)	2,00 [1,26; 3,18] p = 0,0028
Harnretention (PT)	0,22 [0,14; 0,36] p < 0,0001	Erkrankung des Nervensystems (SOC)	1,99 [1,56; 2,54] p < 0,0001
		Aufmerksamkeitsstörung (PT)	6,76 [0,89; 51,27] p = 0,0323
		Schwindelgefühl (PT)	1,57 [1,02; 2,40] p = 0,0378
		Geschmacksstörung (PT)	9,47 [1,27; 70,60] p = 0,0073
		Kopfschmerz (PT)	1,88 [1,19; 2,97] p = 0,0058
		Präsynkope (PT)	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0390

Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid + ADT		**Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid + ADT**	
Systemorganklasse (SOC) ***Preferred Term* (PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. ADT** **HR [95 %-KI]** **p-Wert**	**Systemorganklasse (SOC)** ***Preferred Term* (PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. ADT** **HR [95 %-KI]** **p-Wert**
		Restless-Legs Syndrom (PT)	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0025
		Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	2,17 [1,42; 3,31] p = 0,0002
		Depression (PT)	3,28 [1,16; 9,30] p = 0,0180
		Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	–
		Epistaxis (PT)	4,70 [1,10; 20,03] p = 0,0211
		Gefäßerkrankungen (SOC)	1,60 [1,24; 2,06] p = 0,0002
		Hitzegefühl (PT)	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0279
		Hitzewallung (PT)	1,59 [1,11; 2,29] p = 0,0110
		Hypertonie (PT)	2,08 [1,38; 3,15] p = 0,0004
Schwere (CTCAE ≥ 3) UE			
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	0,43 [0,29; 0,63] p < 0,0001	Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)	2,21 [1,13; 4,32] p = 0,0181
Hämaturie (PT)	0,45 [0,24; 0,84] p = 0,0103	Fatigue (PT)	4,30 [1,31; 14,07] p = 0,0087
Akutes Nierenversagen (PT)	0,28 [0,09; 0,83] p = 0,0147	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	2,16 [1,02; 4,59] p = 0,0399
Harnretention (PT)	0,18 [0,07; 0,50] p = 0,0003	Gefäßerkrankungen (SOC)	1,87 [1,05; 3,35] p = 0,0315
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	–	Hypertonie (PT)	2,19 [1,11; 4,32] p = 0,0206
Lungenembolie (PT)	0,25 [0,07; 0,92] p = 0,0254		
SUE			
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	0,39 [0,27; 0,57] p < 0,0001		
Akutes Nierenversagen (PT)	0,22 [0,08; 0,63] p = 0,0024		
Harnretention (PT)	0,23 [0,10; 0,52] p = 0,0002		

Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid + ADT		**Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid + ADT**	
Systemorganklasse (SOC) ***Preferred Term* (PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. ADT** **HR [95 %-KI]** **p-Wert**	**Systemorganklasse (SOC)** ***Preferred Term* (PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. ADT** **HR [95 %-KI]** **p-Wert**
Kursiv geschriebene Ereignisse weisen keine statistische Signifikanz auf, dienen jedoch der Zuordnung der PT zur jeweiligen SOC. Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht bestimmbar; PT: *Preferred Terms*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse			

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand von Subgruppenanalysen näher betrachtet. Mögliche Effektmodifikatoren wurden dazu mittels Interaktionstests bewertet. Beim Vorliegen einer Effektmodifikation $p \leq 0,05$ wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei zusätzlichem Vorliegen von mindestens einem statistisch signifikanten Unterschied in einer der Subgruppen im vorliegenden Modul 4A im Detail beschrieben und berichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 7 Belege für eine Effektmodifikation bei 279 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die 7 signifikanten Interaktionstests auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich folglich um Zufallseffekte handelt.

Bei zwei der sieben Belege für eine Effektmodifikation zeigten sich gleichgerichtete Effekte in den Subgruppenausprägungen zugunsten von Enzalutamid und kein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene („Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Region“ und „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle) – Region). Hinsichtlich der Effektmodifikationen zum Gesamtüberleben sowie für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (einschließlich Sensitivitätsanalyse) zeigte sich lediglich in den Subgruppenausprägungen „Nordamerika“ und/oder „Rest der Welt“ ein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene. Für die Patienten aus Europa konnte weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid beobachtet werden. Innerhalb der restlichen zwei Belege für eine Interaktion im Rahmen der Sicherheit zeigte sich, wie in Tabelle 4-4 dargestellt, kein klares Muster, da sich für die einzelnen Subgruppenausprägungen sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Enzalutamid ergaben. Darüber hinaus besteht für die beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse nicht nach Subgruppen differenziert werden müssen.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER – 3. Datenschnitt

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. ADT Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Mortalität			
Gesamtüberleben			
Region	Nordamerika	HR: 0,76 [0,46; 1,25], p = 0,2794	p = 0,0236
	Europa	HR: 0,55 [0,42; 0,73], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 1,00 [0,73; 1,36], p = 0,9849	
Morbidität			
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie			
Region	Nordamerika	HR: 0,30 [0,20; 0,45], p < 0,0001	p = 0,0068
	Europa	HR: 0,24 [0,19; 0,30], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,41 [0,32; 0,53], p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle			
Region	Nordamerika	HR: 0,30 [0,20; 0,45], p < 0,0001	p = 0,0029
	Europa	HR: 0,24 [0,19; 0,30], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,43 [0,33; 0,55], p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie			
Region	Nordamerika	HR: 0,94 [0,51; 1,73], p = 0,8481	p = 0,0189
	Europa	HR: 0,42 [0,31; 0,57], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,65 [0,47; 0,91], p = 0,0104	
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle			
Region	Nordamerika	HR: 0,73 [0,47; 1,13], p = 0,1544	p = 0,0150
	Europa	HR: 0,49 [0,39; 0,62], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,79 [0,60; 1,03], p = 0,0765	
Sicherheit			
UE nach SOC und PT – Harnwegsinfektionen (PT) – Gesamt			
Gleason Score	≤ 7	HR: 0,34 [0,19; 0,61], p = 0,0002	p = 0,0256
	≥ 8	HR: 0,90 [0,43; 1,87], p = 0,7777	
UE nach SOC und PT – Sturz (PT) – Gesamt			
Alter	< 75 Jahre	HR: 0,96 [0,55; 1,67], p = 0,8929	p = 0,0104
	≥ 75 Jahre	HR: 3,65 [1,77; 7,55], p = 0,0002	

Quelle: (2, 3)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class;* UE: Unerwünschte Ereignisse

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation allein als ZVT bei der Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC dargelegt.

Datengrundlage ist die randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppel-verblindete Phase-III-Studie PROSPER mit 1.401 Patienten. Aus dieser Studie lassen sich zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes folgende Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ableiten:

Mortalität: beträchtlicher Zusatznutzen

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes vom 15.10.2019 zeigte sich nach Eintritt von 466 Todesfällen (288 bzw. 30,9 % Enzalutamid vs. 178 bzw. 38,0 % Vergleichsgruppe) mit einer *Hazard Ratio* von 0,73 (95 %-KI [0,61; 0,88], p = 0,0011) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Demnach senkte Enzalutamid die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 27 % zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes. Hervorzuheben ist die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,7 Monaten (67,0 Monate Enzalutamid vs. 56,3 Monate im Vergleichsarm).

Angesichts der nicht kurativen Therapiesituation sowie der begrenzten Überlebensdauer, welche sich insbesondere in den gegenwärtigen Zulassungsstudien der spezifischen Behandlungsoptionen widerspiegelt, weist das Gesamtüberleben in diesem Krankheitsstadium auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz eine große Relevanz auf. Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse von Enzalutamid zum Gesamtüberleben, dass neben der Vermeidung bzw. Hinauszögerung von Metastasen beim Hochrisiko-nmCRPC insbesondere der frühzeitige Einsatz von überlebensverlängernden medikamentösen Behandlungsoptionen indiziert ist.

Folglich ergibt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Mortalität mindestens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität: erheblicher Zusatznutzen

Der **Zusatznutzen** von Enzalutamid in der Endpunktkategorie Morbidität ist begründet durch (Tabelle 4-2):

- eine *erhebliche* Verzögerung (Median: 47,6 Monate) des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie;
- eine *erhebliche* Senkung der Wahrscheinlichkeit (um 46 %) für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie;

Folglich ergibt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Sicherheit: beträchtlicher Zusatznutzen

In PROSPER wurden positive und negative Effekte durch Enzalutamid in der Endpunktkategorie Sicherheit beobachtet (Tabelle 4-3). Diese waren entsprechend der Fachinformation von Enzalutamid größtenteils bereits bekannt, überwiegend nicht-schwerwiegend (z. B. Appetitabnahme, Gewichtsabnahme) und folglich von geringerer klinischer Relevanz. Es zeigten sich jedoch auch deutliche, positive Effekte durch Enzalutamid auf die Verminderung prostata-spezifischer Symptome wie Harnretention, akutes Nierenversagen [einschließlich für SUE und UE nach CTCAE Grad ≥ 3] sowie Hämaturie. Das geringere Auftreten dieser Ereignisse geht mit einer besseren Tumorkontrolle sowie Wirksamkeit von Enzalutamid einher und spiegelt gleichzeitig den positiven Effekt von Enzalutamid auf die lokoregionäre Symptomatik wider. Dies ist im Einklang mit der Argumentation des IQWiG, welches im Rahmen der Nutzenbewertung zu Apalutamid beim Hochrisiko-nmCRPC die positiven Effekte auf die SOC „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ ebenfalls in Verbindung mit der typischen lokoregionären Symptomatik des Prostatakarzinoms brachte („*[…] positive Effekt für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet.*“). (4)

Unter Abwägung der beobachteten Effekte ergibt sich in der Gesamtschau der UE nach SOC und PT, dass die positiven Effekte unter Enzalutamid die negativen klar überwiegen. Dies liegt darin begründet, dass Enzalutamid insbesondere das Auftreten der klinisch besonders relevanten schwerwiegenden Ereignisse bei Nieren und Harnwegen in erheblichem Ausmaß reduziert.

Damit ist für Enzalutamid in der Endpunktkategorie **Sicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Ergebnissicherheit:

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Ebene der Gesamtstudie und der Größe der PROSPER-Studie ist die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens von Enzalutamid insgesamt als **Hinweis** zu bewerten. Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte (Mortalität und Morbidität) war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene war niedrig. Es ergaben sich weiterhin auch keine abweichenden Schlussfolgerungen auf Grundlage der Subgruppenanalysen im Vergleich zur Ebene der Gesamtpopulation.

Gesamtschau:

In der Gesamtschau der statistisch signifikanten Unterschiede in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Fragestellung des vorliegenden Befristungsdossiers betrifft den medizinischen Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als ZVT bei der Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC auf Basis des 3. Datenschnittes vom 15.10.2019 der Studie PROSPER.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens kann auf Basis des 3. Datenschnittes der Studie PROSPER bezüglich der folgenden patientenrelevanten Endpunkte erfolgen:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Sicherheit

- UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- UEBI (differenziert nach Schweregrad)
- UE nach SOC und PT (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)
- Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- SUE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Studienabbruch aufgrund UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)

In die Bewertung ging ausschließlich die direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studie (RCT) PROSPER ein.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Auswahl der relevanten Studien sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien.

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation[a]
E4	Vergleichstherapie	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation[a]
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

a: eine konventionelle ADT ist definiert als operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; ADT: Androgendeprivationstherapie; E: Einschlusskriterium; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studientyp (Design):

Für die hier untersuchte Indikation und Vergleichsintervention sind RCTs möglich und durchführbar. Da RCTs bei adäquater Durchführung die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ausschließlich Studien mit diesem Design berücksichtigt.

Patientenpopulation (Indikation):

Enzalutamid ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit einem Hochrisiko-nmCRPC. (5)

Intervention:

Enzalutamid wird gemäß Zulassung als orale Therapie in einer Dosierung von 160 mg täglich und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. (5) Die bestehende konventionelle Androgendeprivation wird während der Therapie beibehalten. Die konventionelle ADT kann eine operative Kastration oder eine medikamentöse Kastration mittels LHRH-Analoga umfassen.

Vergleichstherapie:

Zur Darlegung des Nutzens und Zusatznutzens wird das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation gemäß der Maßgabe des G-BA in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch herangezogen. (6) Dies entspricht der ZVT für die der Befristung zugrundeliegenden Studie PROSPER. (7) Die konventionelle ADT kann eine operative Kastration oder eine medikamentöse Kastration mittels LHRH-Analoga umfassen.

Endpunkte:

Im vorliegenden Dossier wurden im Rahmen des 3. Datenschnittes die folgenden patientenrelevanten Endpunkte bewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Sicherheit

- UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- UEBI (differenziert nach Schweregrad)
- UE nach SOC und PT (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)
- Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- SUE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Studienabbruch aufgrund UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)

Die Studien wurden auf das Vorhandensein mindestens eines dieser Endpunkte überprüft.

Vollpublikation verfügbar:

Als Vollpublikation gelten Studienberichte oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.

Studiendauer:

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 16.03.2020 in *MEDLINE*®, der *Cochrane*-, und der *Embase*®- (inklusive *Embase*®*-Alert*-) Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zunächst wurde in *MEDLINE*® und *Embase*® (inklusive *Embase*®*-Alert*) zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität eine systematische Suche nach RCT zu Enzalutamid durchgeführt.

Die Suche in der *Cochrane*-Datenbank erfolgte aufgrund der geringeren Variabilität und Differenziertheit der potenziellen Suchalgorithmen lediglich mit der Einschränkung nach klinischen Studien.

Es erfolgte keine zeitliche Einschränkung bei der Suche in der *Cochrane*-Datenbank. Die *MEDLINE*®-Datenbank wurde von 1950 bis 16.03.2020 durchsucht und die *Embase*®-Datenbank von 1947 bis 16.03.2020.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Durchsucht wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov* (http://clinicaltrials.gov/), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (http://apps.who.int/trialsearch/) der *World Health Organization* (WHO).

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie nur die Intervention („Enzalutamide“, „Enzalutamid“, „MDV3100“, „MDV-3100“, „MDV 3100“, „Xtandi“) ohne Einschränkung der Indikation oder des Studientyps (RCT) berücksichtigt. Es wurden keine zeitlichen Einschränkungen der Suchen vorgenommen. Die Registerrecherche in den Studienregistern (*EU Clinical Trials*, *ICTRP Search Portal* und *ClinicalTrials.gov*) wurde am 16.03.2020 durchgeführt. Zudem wurde firmenintern sowie beim Sponsor Medivation (Tochtergesellschaft der Pfizer Inc.) nach abgeschlossenen, laufenden sowie ggf. abgebrochenen Studien recherchiert.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Entsprechend der Anforderung der Modulvorlage wurde ebenso am 16.03.2020 eine Suche der bereits identifizierten und relevanten Studie im *Clinical Data* Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html) durchgeführt. Eine Dokumentation der Suche ist gemäß Modulvorlage hierfür nicht notwendig.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Rahmen der Suche auf der Webseite des G-BA wurden im bestehenden Suchfeld nach dem Wirkstoff (Enzalutamid), dem Handelsnamen (Xtandi) des zu untersuchenden Arzneimittels sowie nach der in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten relevanten Studie (PROSPER) gesucht. Ergänzend wurde neben der Studienbezeichnung noch eine Suche auf der Webseite des G-BA für die jeweils identifizierte Registernummer (NCT: NCT02003924; EU-CTR: 2012-005665-12; ICTRP: KCT0001047; ICTRP: EUCTR2012-005665-12-SE; ICTRP: DRKS00008798 und ICTRP: NCT02003924) vorgenommen.

Hierbei wurden alle ausgewiesenen Treffer hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Festlegung der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander überprüft.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie aus der Suche in den Studienregistern wurden jeweils anhand der vorher definierten Selektionskriterien von zwei fachlichen Prüfern unabhängig voneinander durchgesehen.

Dabei erfolgte bei der bibliografischen Literaturrecherche zunächst eine Entfernung von Duplikaten sowie eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der Abstracts. Treffer bzw. Publikationen, die dabei bereits ersichtlich eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aufgrund des Volltextes auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Hinsichtlich der Suche in den Studienregistern wurde die Relevanz der Studien anhand der in den Studienregistern verfügbaren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie bewertet. Insofern die Studien nicht alle definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Suche erfüllten, wurden diese aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen und in Anhang 4-D mit Nennung des Ausschlussgrundes tabellarisch aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Basis der Vorgaben des IQWiG (8) und der Verfahrensordnung (9) für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Dazu wurden folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

B. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse von Endpunkten:

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung der Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst und gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-F gewählt.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Betrug die Auswertungspopulation weniger als 85 % der randomisierten Studienpopulation, wurden die Studie bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet. Ebenso, wenn der Unterschied an fehlenden Daten zwischen den Behandlungsgruppen in der Auswertungspopulation mehr als 5 Prozentpunkte betrug. (10)

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls in den Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ bestimmt.

Wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die RCT PROSPER herangezogen. Auf Basis der Angaben im Studienbericht wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebene Tabelle (Item 2b-14b) zu Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang 4-E des Dossiers nach den Vorgaben von *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) für jede Studie separat ausgefüllt, alle Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Im vorliegenden Dossier wurden die Studien anhand ihrer Studiendauer, Ort und Zeit der Durchführung, Zahl der randomisierten Patienten und ihrer definierten primären und sekundären Zielkriterien charakterisiert. Darüber hinaus wurden die krankheitsspezifische Therapie sowie die Begleitmedikation in den eingeschlossenen Studien dargestellt.

Die Studienpopulation wird durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten (Alter, Region, *Gleason Score* bei Diagnose, *ECOG-Performance-Status*, PSA-Verdopplungszeit, Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, Zeit von der initialen Diagnose oder der ersten Behandlung des Prostatakarzinoms bis zur Randomisierung, Anzahl an vorherigen Prostatakarzinom-Behandlungen, Anzahl an vorherigen Hormontherapien, Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom) sowie durch die Behandlungscharakteristika (Intervention/Vergleichstherapie + Begleittherapie) beschrieben. Die Studienpopulation sowie die Behandlungsgruppen wurden deskriptiv verglichen. Auch für die hier analysierten Subgruppen wurden die *Baseline*-Charakteristika dargestellt. Die Angaben zu den *Baseline*-Charakteristika basieren weiterhin auf den Daten, die bereits im Rahmen der Erstbewertung eingereicht wurden. Es erfolgte nachträglich keine Änderung dieser Daten mehr.

Nach Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ zum 1. Datenschnitt (finale MFS-Analyse, 1. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben) wurde die verblindete Studienphase beendet und die Patienten konnten in eine unverblindete

Behandlungsphase übergehen (weitere Details können dem Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden). Innerhalb dieser unverblindeten Behandlungsphase waren nur noch Analysen zum Gesamtüberleben, den nachfolgenden Prostatakarzinom-Behandlungen sowie zur Sicherheit präspezifiziert. Darüber hinaus war es denjenigen Patienten im ADT-Arm, die noch keine Krankheitsprogression erlangt haben, möglich, in den Enzalutamid-Behandlungsarm zu wechseln. Wie nachfolgend beschrieben, wird im Rahmen der Sicherheit noch einmal separat auf die Patienten mit einem *Cross-over* eingegangen.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten zum 3. Datenschnitt wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Bedingt durch den wesentlich früheren Eintritt der Krankheitsprogression bzw. den früheren Wechsel auf eine Folgetherapie in der Vergleichsgruppe kam es zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie PROSPER zu deutlichen Unterschieden in der Behandlungsdauer (33,9 Monate [Enzalutamid] vs. 14,2 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) sowie im Beobachtungszeitraum der *Safety-Reporting-Period* (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median).

Die Erhebung der Sicherheit erfolgte bis ungefähr 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation. Bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie erhielten und die Umstellung früher als 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation erfolgte, wurde die Sicherheits-Nachbeobachtung umgehend vor der Umstellung der Medikation vorgenommen. Dies traf ebenso für die Patienten mit einem *Cross-over* aus der ADT-Gruppe in den Interventionsarm Enzalutamid + ADT zu, bei denen die unerwünschten Ereignisse ebenso nur bis zum Behandlungswechsel erfasst worden sind. Für die Sicherheitsparameter erfolgte darüber hinaus eine ergänzende deskriptive Darstellung der jeweiligen Inzidenzen pro Studienarm. Zusätzlich wurden die UE im Enzalutamid-Arm und in der Vergleichsgruppe separat gemäß ihrem Auftreten (Enzalutamid: doppelblinde Studienphase + unverblindete Behandlungsphase; ADT: doppelblinde Studienphase und für die Patienten mit *Cross-over:* unverblindete Behandlungsphase) dargestellt.

Für die Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte bildete die ITT-Population die Grundlage, sowie die *Safety*-Population für die Sicherheitsendpunkte. Die verschiedenen Populationen sind gemäß Studienbericht wie folgt definiert:

ITT-Population

Die ITT-Population beinhaltet alle Patienten, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie sich bereits einer Behandlung unterzogen haben (ITT-Population: 933 Patienten [Enzalutamid] versus 468 Patienten [Vergleichsgruppe]).

Safety-Population

Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis (oder Teildosis) der Studienmedikationen (Enzalutamid oder Placebo) erhalten haben. (*Safety*-Population: 930 Patienten [Enzalutamid] versus 465 Patienten [Vergleichsgruppe]).

Time-to-Event-Analysen wurden anhand der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und der HR sowie mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Berechnung der „Zeit bis zum ersten Ereignis“ basierte auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als einziger Kovariate. Als Stratifizierungsfaktoren dienten die PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und der vorherige oder gleichzeitige Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Der zugehörige p-Wert basiert auf einem stratifizierten *log-rank* Test.

Nachfolgende patientenrelevante Endpunkte können im Befristungsdossier zu Enzalutamid im Anwendungsgebiet *„Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom“* auf Basis des 3. Datenschnittes dargestellt werden:

Mortalität:

- Gesamtüberleben

Morbidität:

- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Sicherheit:

- UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- UEBI (differenziert nach Schweregrad)
- UE nach SOC und PT (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)
- Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)

- SUE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Studienabbruch aufgrund UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache.

Das Gesamtüberleben ist aufgrund seiner klaren Erhebung und Operationalisierung in der PROSPER-Studie und des Fehlens von methodisch bedingten Unschärfen ein direktes und zuverlässiges Maß zur Darstellung eines Therapieeffekts und damit als valider und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Morbidität

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Zusätzlich zu der im statistischen Analyseplan *a priori* definierten Auswertung wurde in einer Sensitivitätsanalyse der Einfluss der bis zum Auswertungszeitpunkt aufgetretenen Todesfälle als Ereignis untersucht. Während der Studie wurde davon abgeraten allein bei einem PSA-Anstieg ohne den Nachweis einer radiographischen Progression einen Wechsel auf eine neue systemische antineoplastische Therapie zu vollziehen.

Ein Wechsel von der bestehenden Therapie auf eine neue antineoplastische Therapie geht in den meisten Fällen mit einer Krankheitsprogression aufgrund eines Therapieversagens einher. Das Einsetzen einer Krankheitsprogression bedeutet eine deutliche Verschlechterung des Krankheitszustandes sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten aufgrund der Verschlechterung der Symptomatik und einer möglichen Metastasierung und deren Folgekomplikationen. Weiterhin kann der Therapiewechsel auch mit einem höheren Auftreten an Nebenwirkungen assoziiert sein, da die antineoplastischen Therapien neben endokrinen Therapieoptionen auch Chemotherapien umfassen können. Das Hinauszögern der Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie ist somit von Patientenrelevanz.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Darüber hinaus wurde in einer Sensitivitätsanalyse der Einfluss der bis zum Auswertungszeitpunkt aufgetretenen Todesfälle als Ereignis untersucht.

Die Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie steht – analog zum Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – im direkten Zusammenhang mit der Krankheitsprogression und den einhergehenden bereits beschriebenen Folgen einer Metastasierung. Darüber hinaus ist die Gabe einer Chemotherapie mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert, welche die Lebensqualität der Patienten spürbar beeinflussen und welche aufgrund von lebensbedrohlichen Toxizitäten einer Überwachung bedarf. (11)

Die Hinauszögerung eines Beginns einer zytotoxischen Chemotherapie und der damit verbundenen Erhaltung der Lebensqualität sowie Symptomatik und der Vermeidung von Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen ist für die Patienten unmittelbar patientenrelevant.

Sicherheit

Der patientenrelevante Endpunkt „Sicherheit“ beinhaltet die nachfolgenden Parameter:

- UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- UEBI (differenziert nach Schweregrad)
- Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- SUE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Studienabbruch aufgrund UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)

Zusätzlich werden die UE auch nach SOC und PT dargestellt. Als Selektionskriterium wurden gemäß Modulvorlage folgende Kriterien zugrunde gelegt:

- UE Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;
- Schwere UE und SUE Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

- Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden deskriptiv dargestellt

Von diesen werden im Abschnitt 4.3 lediglich diejenigen unerwünschten Ereignisse in die Nutzenbewertung eingeschlossen und dargestellt, bei denen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten. Alle weiteren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-L bis Anhang 4-N.

Zusätzlich wurden noch ergänzend die UEBI gemäß statistischem Analyseplan der PROSPER-Studie dargestellt. Berücksichtigt werden muss, dass diese eine Vorselektion an Ereignissen darstellen, welche ein potentiell häufigeres Auftreten unter Enzalutamid aufweisen können. Daher ist eher mit einem höheren Auftreten an UEBIs unter der Studienmedikation Enzalutamid als in der Vergleichstherapie zu rechnen und anhand dieser Auswertungen lassen sich alleine keine systematischen Aussagen über den Unterschied in der Sicherheit zwischen Enzalutamid und der Vergleichstherapie treffen. Gemäß Modulvorlage werden diese differenziert nach Schweregrad dargestellt.

Da unerwünschte Nebenwirkungen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten darstellen (Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität), sind diese grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen. (8)

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die Einordnung in die Nutzenkategorien erfolgte auf Basis folgender Bewertungs-schemata:

- Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (12)
- Methodenpapier 5.0 des IQWiG (Tabelle 15: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße (8)

Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung

Der Begriff „Nutzen“ wird in der AM-NutzenV als der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ bestimmt (AM-NutzenV § 2, Absatz 3). „Zusatznutzen“ ist der „qualitativ oder quantitativ“ höhere Nutzen „als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist“ (AM-NutzenV § 2, Absatz 4). Ausmaß und therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens werden „unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ quantifiziert (AM-NutzenV § 5, Absatz 7). Ein *erheblicher* Zusatznutzen wird nach der Verfahrensordnung des G-BA als „nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Zusatznutzens im Sinne von § 2 Absatz 3“ verstanden. Aufgeführt werden hier „die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“. Die Kategorie „*beträchtlich*“ liegt vor, wenn „eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“. Ein *geringer* Zusatznutzen liegt vor, wenn eine „bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens“ erreicht wird (hierzu zählen nach § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV die „Verbesserung des Gesundheitszustands, (…)Verkürzung der Krankheitsdauer, (…) Verlängerung des Überlebens, (…) Verringerung von Nebenwirkungen oder (…) Verbesserung der Lebensqualität“) sowie „insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.“ Die AM-NutzenV macht keine quantitativen Angaben zur Operationalisierung dieser Einstufung.

IQWiG Bewertungsschema

Das Bewertungsschema des IQWiG aus dem aktuellen Methodenpapier 5.0 ermöglicht die systematische Bewertung eines Arzneimittels. Die Zusatznutzenbewertung von Enzalutamid ist an diesem Bewertungsschema ausgerichtet.

		Zielgrößenkategorie		
		Gesamt-mortalität	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli-kationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität[a]	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaßkategorie	Erheblich	0,85	0,75 und Risiko ≥ 5 %[b]	nicht besetzt
	Beträchtlich	0,95	0,90	0,80
	Gering	1,00	1,00	0,90
a: Voraussetzung ist wie für alle patientenberichtete Endpunkte die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instruments sowie eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums. b: Risiko muss für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen mindestens 5 % betragen.				

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße (8)

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie vorlag.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Folgende Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen werden im Studienbericht der Studie PROSPER für den 3. Datenschnitt gemacht:

Gesamtüberleben (OS)

- Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse soll das Gesamtüberleben nach Adjustierung für die potentielle Störgröße des Behandlungseffektes bei *Cross-over* analysiert werden. Die Adjustierung des *Cross-over* Behandlungseffektes wurde mittels der *Rank-Preserving Structural Failure Time Model* (RPSFTM) Methode vorgenommen.

Darüber hinaus wurden für den 3. Datenschnitt der Studie PROSPER die nachfolgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt und im entsprechenden Endpunktabschnitt dargestellt. Die Methodik war dabei identisch zur Methodik der Primäranalyse.

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

- Sensitivitätsanalyse: Auswertung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ unter Einschluss aufgetretener Todesfälle als Ereignis.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

- Sensitivitätsanalyse: Auswertung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ unter Einschluss aufgetretener Todesfälle als Ereignis.

Während im Falle des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ die Sensitivitätsanalyse dem *a priori* definierten Endpunkt „Chemotherapie-freies Überleben“ entspricht, wurde die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ *post hoc* definiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, untersucht. Effektmodifikatoren konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) oder Spezifika der Behandlungen oder der Komedikation sein. Das Ziel dieser Analysen besteht darin, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen und unterschiedlicher Behandlung aufzudecken.

Die im Rahmen der Ersteinreichung dargestellten *a priori* definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben“ werden im vorliegenden Befristungsdossier nicht erneut dargestellt, da zu diesem Endpunkt keine neuen Erkenntnisse zum 3. Datenschnitt vorliegen. Hingegen wurden zum vorliegenden 3. Datenschnitt *a priori* Subgruppen für das Gesamtüberleben geplant und durchgeführt. Diese sind in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt.

Die im vorliegenden Dossier berichteten Subgruppen können dabei in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- *a priori* definierte Subgruppenanalysen
- *post hoc* definierte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie PROSPER für den 3. Datenschnitt *a priori* definiert:

Endpunkt „Gesamtüberleben“:

- PSA-Verdopplungszeit (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)
- Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen zu Studienbeginn (ja vs. nein)
- Alter bei Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- *ECOG-Performance-Status* (0 vs. 1) zu Studienbeginn
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
- *Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose
- PSA-Wert bei Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)

Um die Anforderungen der Verfahrensordnung bzgl. der Auswertung von Subgruppen zu berücksichtigen, wurden für alle möglich dazustellenden Endpunkte (Mortalität, Morbidität und Sicherheit) zusätzlich folgende Analysen *a posteriori* durchgeführt:

- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)

- *Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)

Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

In der Studie PROSPER war eine Altersunterteilung < 75 vs. ≥ 75 Jahre *a priori* im statistischen Analyseplan (SAP) definiert worden. Jedoch werden im Studienbericht nicht alle Endpunkte im Hinblick auf mögliche Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen dargestellt. Aus diesem Grund wird die *a priori* definierte Subgruppe im vorliegenden Dossier über alle berichteten Endpunkte komplettiert.

Gleason Score (≤ 7 vs. ≥ 8)

Der *Gleason Score* gehört neben der *Tumor*/*Nodes*/*Metastases* (TNM)-Klassifikation und dem PSA-Wert zu den wichtigsten Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom und dient der Beurteilung feingeweblichen Materials nach einer Prostata-Stanzbiopsie. Die Einteilung erfolgt in fünf Graden, entsprechend eines *Gleason Scores* ≤ 6, 3 + 4 = 7, 4 + 3 = 7, 8 sowie 9–10. Darüber hinaus lassen sich anhand des Wertes drei Risikogruppen ableiten. Die Werte < 7 und 7 stehen dabei für ein geringes bzw. mittleres Risiko, ein Wert ≥ 8 für ein hohes Risiko. (13-15)

Eine Differenzierung zwischen einem *Gleason Score* ≤ 7 (geringes bis mittleres Risiko) und ≥ 8 (hohes Risiko) wurde *a priori* in der Studie PROSPER geplant und über alle berichteten Endpunkte komplettiert.

ECOG Performance Status

Eine alternative Heranziehung des *ECOG-Performance-Status* zur Einteilung für die Krankheitsschwere war nicht sinnvoll, da in der Studie PROSPER nur Patienten mit einem *ECOG*-Status von 0 bis 1 (ohne ≥ 2) eingeschlossen waren.

Berechnungsmethoden Interaktionsterme bei Subgruppen

Für die Subgruppenauswertung der *Time-to-Event*-Endpunkte erfolgte gemäß Studienprotokoll eine Regressionsanalyse mittels eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard Model*. Der p-Wert basierte auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test. Der Berechnung des Interaktions-p-Wertes lag ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell je Subgruppenanalyse mit der Behandlung und der Subgruppenvariablen und deren Interaktionseffekt als Kovariate zugrunde. Grafisch werden die Auswertungen zudem durch Kaplan-Meier-Plots ergänzt.

Neben dem Gesamteffekt wurden bei einem signifikanten Interaktionstest mit einem p-Wert von < 0,05, gemäß aktuellem Methodenpapier 5.0 (8), auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet und die jeweiligen Kaplan-Meier Plots dargestellt. Zudem werden analog zu vorherigen Nutzenbewertungen lediglich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn in mindestens einer dieser Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied besteht und ein relevanter Effekt vorliegt. (16) Alle übrigen Subgruppenanalysen sind im Anhang 4-G bis Anhang 4-R dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
MDV3100-14 (PROSPER)	ja	ja	abgeschlossen	Beginn: 26.11.2013 *1. Datenschnitt:* 28.06.2017 *2. Datenschnitt:* 31.05.2018 *3. Datenschnitt:* 15.10.2019	1. Enzalutamid 160 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation 2. Placebo + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation
MDV3100-09 (STRIVE)	ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	1. Enzalutamid 160 mg 2. Bicalutamid 50 mg
9785-CL-0003	nein	ja	abgeschlossen	58 Tage	1. Enzalutamid Kapsel 160 mg 2. Enzalutamid Tablette 160 mg
9785-MA-3051	nein	ja	laufend	36 Monate	1. Enzalutamid 160 mg → Flutamid 375 mg 2. Flutamid 375 mg → Enzalutamid 160 mg
OCUU-CRPC	nein	ja	abgeschlossen	39 Monate	1. Enzalutamid 160 mg 2. Flutamid 125 mg

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 16.03.2020 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
MDV3100-09 (STRIVE)	Verletzt Einschlusskriterium E4 (Bicalutamid)
9785-CL-0003	Verletzt Einschlusskriterium E4 (Enzalutamid Tablette)
9785-MA-3051	Verletzt Einschlusskriterium E4 (Flutamid)
OCUU-CRPC	Verletzt Einschlusskriterium E4 (Flutamid)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

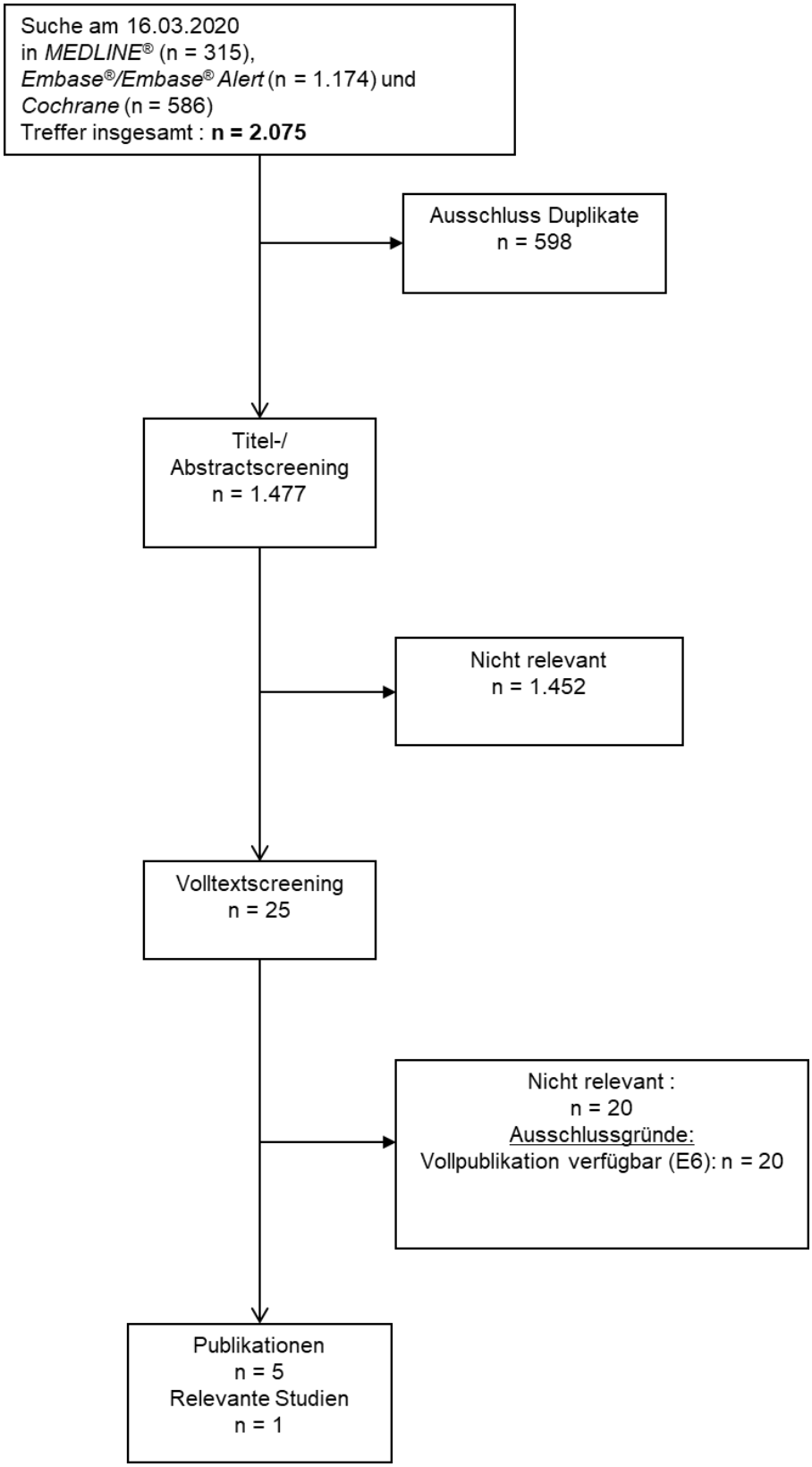

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in den bibliographischen Datenbanken (C*ochrane Library, MEDLINE®, Embase®/Embase®Alert*) am 16.03.2020 ergab 2.075 relevante Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (598) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (1.452), wurden insgesamt 25 Publikationen im Volltext gesichtet. Hiervon wurden 20 Publikationen ausgeschlossen, da sie das Einschlusskriterium E6 (Vollpublikation verfügbar) verletzten. Somit liegen fünf relevante Publikationen, zugehörig zu einer Studie, vor.

Studie PROSPER

Publikationen (alphabetisch geordnet)

Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 378(26): 2465-2474. (17)

Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2012-005665-12-SE. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.12.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005665-12-SE [Zugriff: 16.03.2020]. 2019. (18)

Novotech Asia Korea. ICTRP: KCT0001047. PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001047 Zugriff: 16.03.2020]. 2019. (19)

Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02003924. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER) [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003924 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020. (20)

Tombal, B., Saad, F., Penson, D., Hussain, M., Sternberg, C. N. 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. The Lancet. Oncology 2019; 20(4): 556-569. (21)

Publikationen von Abstracts/Postern zur Studie PROSPER (alphabetisch geordnet, ausgeschlossen, da keine Volltexte vorliegen):

Attard, G., Saad, F., Tombal, B. F., Hussain, M., Sternberg, C. N. et al. Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): results from the PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(suppl; abstr 5043). (22)

Attard, G., Saad, F., TOMBAL, B. F., Hussain, M., Sternberg, C. N. et al. Health-related quality of life (HRQoL) deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(15_suppl): 5010-5010. (23)

De Giorgi, U., Efstathiou, E., Berry, W. R., Payne, H. A., Madziarska, K. et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Post-hoc analysis of PROSPER by prior therapy. Journal of Clinical Oncology 2019; 37. (24)

Fizazi, K., Hussain, M., Saad, F., Shore, N., De Giorgi, U. et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC): Results of PROSPER by age and region. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2018; 29 Suppl 8: viii277-viii278. (25)

Gurney, H., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. Prosper: A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in menwith non-metastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2018; 14(Supplement 2): 34-35. (26)

Heidenreich, A., Sternberg, C., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. European Urology, Supplements 2014; 13(5): 130. (27)

Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. D. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC). Journal of Clinical Oncology 2018; 36(6). (28)

Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D., Heidenreich, A. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. Journal of Clinical Oncology 2014; 32(15). (29)

Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P., Shore, N. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double–blind, placebo–controlled study of enzalutamide in men with non–metastatic castration–resistant prostate cancer. CUA Annual Meeting Abstracts 2018. Canadian urological association journal. Conference: 73rd annual meeting of the canadian urological association, CUA 2018. Canada 2018; 12(6): S51. (30)

Saad, F., Morlock, R., Ivanescu, C., Sugg, J. Association between urinary, bowel, and hormonal treatment-related symptoms and clinical outcomes in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 2019; 37. (31)

Saad, F., Penson, D., Attard, G., Hussain, M., Sternberg, C. et al. Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castrationresistant prostate cancer: prosper study results. Journal of urology. Conference: 2018 annual meeting, american urological association, AUA 2018. United states 2018; 199(4 Supplement 1): e703. (32)

Saad, F., Sternberg, C. N., Efstathiou, E., Fizazi, K., Modelska, K. et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Post hoc analysis of prosper by prostate specific-antigen progression. Journal of Urology 2019; 201(4): e502. (33)

Shore, N., Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P. et al. The prosper trial: chemotherapy-related endpoints in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide. Journal of urology. Conference: 2018 annual meeting, american urological association, AUA 2018. United states 2018; 199(4 Supplement 1): e231. (34)

14. Sternberg, C. N., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. et al. Prostate-specific antigen (PSA) response in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) treated with enzalutamide (ENZA): results from PROSPER. European urology, supplements. Conference: 33rd annual european association of urology congress, EAU 2018. Denmark 2018; 17(2): e868-e869. (35)

Stockler, M. R., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in menwith non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2018; 14: 53-54. (36)

Tombal, B., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide (ENZA) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Swiss medical weekly 2018; 148: 15S. (37)

Tombal, B., Hussain, M., Penson, D., Attard, G., Sternberg, C. N. et al. Prolonged urinary and bowel symptom control in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with enzalutamide: Results from the PROSPER study. Annals of Oncology 2018; 29: viii278-viii279. (38)

Tombal, B., Hussain, M., Penson, D., Attard, G., Sternberg, C. et al. Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: baseline data from the PROSPER trial. European urology, supplements. Conference: 33rd annual european association of urology congress, EAU 2018. Denmark 2018; 17(2): e870-e871. (39)

Tombal, B. F., Armstrong, A. J., Barrus, J. K., Beer, T. M., Chowdhury, S. et al. Adverse events of special interest assessed by review of safety data in enzalutamide castration-resistant prostate cancer (CRPC) trials. Journal of Clinical Oncology 2019; 37. (40)

Von Büren, M., Sternberg, N., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. Prostate-specific antigen response with Enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER. Swiss medical weekly 2019; 149: 16S-17S. (41)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
PROSPER	**ClinicalTrials.gov:** NCT02003924 (20) **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2012-005665-12 (42) **ICTRP Search Portal:** KCT0001047 (19) EUCTR2012-005665-12-SE (18) DRKS00008798 (43) NCT02003924 (44) **PharmNet.Bund:** 2012-005665-12 (45)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Registerrecherche in den Studienregistern (*EU Clinical Trials, ICTRP Search Portal, ClinicalTrials.gov, Clinical Data* Suchportal der EMA und AMIS) wurde am 16.03.2020 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
PROSPER	Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-411) (46) IQWiG Nutzenbewertung (A18-80) (47) IQWiG Addendum zum Auftrag A18-80 (A19-34) (48)	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-9 geben den Stand zum 16.03.2020 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert (*Vergleichsgruppe), zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PROSPER	ja	ja	nein	ja (49)	**ja** **ClinicalTrials.gov:** NCT02003924 (20) **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2012-005665-12 (42) **ICTRP Search Portal:** KCT0001047 (19) EUCTR2012-005665-12-SE (18) DRKS00008798 (43) NCT02003924 (44) **PharmNet. Bund:** 2012-005665-12 (45)	ja (17, 21)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

*Vergleichsgruppe: Placebo + Beibehaltung der konventionellen ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga)

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PROSPER	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, multinational, Phase-III-Studie; Übergang in eine *Open-label*-Periode nach Erreichen des primären Endpunktes „Metastasenfreies Überleben“ im 1. Datenschnitt.	Erwachsene Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Insgesamt wurden 1.401 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. 1. Enzalutamid + ADT (N = 933); 2. Placebo + ADT (N = 468)	11/2013 – 10/2019 *Datenschnitte:* • Finale Analyse des primären Endpunktes Metastasen-freies Überleben (1. Datenschnitt; 28.06.2017) • 2 Datenschnitt für das Gesamtüberleben (31.05.2018) • Finale Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt; 15.10.2019) *Screening*: Woche -4 bis -1 (28 Tage). *Behandlung:* Die Studien-medikation wurde bis zum Auftreten einer Krankheits-progression, der Einleitung einer zytotoxischen Chemo-therapie, Androgenrezeptor-Inhibitoren, Präparaten in klinischer Untersuchung oder *Lost to Follow-up* fortgesetzt. Darüber hinaus konnte die Einnahme der Studienmedikation aufgrund	26.11.2013 – 15.10.2019 Die Studie wurde in 32 Ländern und an 254 Studienzentren durchgeführt. (USA, Kanada, Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Schweden, Türkei, Ukraine, Großbritannien, Australien, Neuseeland, China, Hong Kong, Korea, Malaysia, Singapur, Taiwan, Thailand, Argentinien, Brasilien und Chile)	**Primärer Endpunkt:** Metastasenfreies Überleben **Sekundäre Endpunkte:** • Gesamtüberleben • PSA • Zeit bis zum Beginn einer neuen antineo-plastischen Therapie • Zeit bis zur Schmerz-progression • Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie • Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				von unerwünschten Ereignissen, non-Compliance sowie auf Wunsch der Patienten permanent abgebrochen werden. *Sicherheits-Nachbeobachtung:* Ungefähr 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte eine Sicherheits-Nachbeobachtung. Bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie erhielten und die Umstellung früher als 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studien-medikation erfolgte, wurde die Sicherheits-Nachbeobachtung umgehend vor der Umstellung der Medikation vorgenommen. *Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen):* Alle Patienten, die die Studienmedikation während der doppelblinden Behandlungsphase abgebrochen hatten, wurden im Rahmen einer Langzeit-Nachbeobachtung hinsichtlich des Überlebens, neuer antineoplastischen Therapien zur Behandlung des Prostatakarzinoms, Opiate,		• Gesundheits-bezogene Lebensqualität (FACT-P, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-PR25) • Sicherheit

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				skelettale Ereignisse, und Behandlungen für eine lokalregionäre Progression beobachtet. Darüber hinaus wurden für die Patienten, welche die Nach-beobachtungsvisite in der Klinik durchführten, die Fragebögen des BPI-SF, FACT-P, EQ-5D-5L und EORTC QLQ-PR25 erhoben. <u>*Open-Label*-Periode:</u> Patienten, die nach Aufhebung der Verblindung jegliche andere Behandlung für das Prostatakarzinom erhalten, sind nicht geeignet, um an der unverblindeten Enzalutamid-Extension teilzunehmen. Die *Open-Label*-Periode beinhaltete die Erhebung des Überlebensstatus, die Initiierung neuer Behandlungen für das Prostatakarzinom, die Sicherheitsbewertung einschließlich UE, Begleitmedikationen, klinische Laboruntersuchungen, kurze körperliche Untersuchungen, EKG-Untersuchungen und Vitalparameter. Für Patienten, die keine radiographische		

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Progression aufwiesen, wurden nach Ermessen des Prüfarztes bildgebende Verfahren (CT / MRT und Knochenscans) bis zur radiographischen Krankheitsprogression gemäß lokalen Bestimmungen angewandt. *Sicherheits-Nachbeobachtung:* Patienten, die sich dazu entschieden haben, nicht an der unverblindeten Behandlungsphase teilzunehmen, brachen die Behandlung ab und mussten für eine Sicherheits-Nachbeobachtung ungefähr 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis wiederkehren. Die in die *Open-Label*-Periode eingeschlossenen Patienten mussten sich ungefähr 30 Tage nach Einnahme der letzten unverblindeten Enzalutamid Dosis einer Sicherheits-Nachbeobachtung unterziehen. Bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie erhielten und die Umstellung früher als 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studien-medikation erfolgte, wurde die		

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Sicherheits-Nachbeobachtung umgehend vor der Umstellung der Medikation vorgenommen. *Langzeit-Nachbeobachtung mit Beginn der Open-Label-Periode (alle 16 Wochen):* Die Beobachtung im Rahmen der Langzeit-Nachbeobachtung mit Beginn der *Open-Label*-Periode erfolgte ebenso alle 16 Wochen und beinhaltete die Erfassung des Überlebensstatus, neuer antineoplastischen Therapien zur Behandlung des Prostatakarzinoms, skelettale Ereignisse und Behandlungen für eine lokalregionäre Progression. Die Informationen konnten im Rahmen einer Visite in der Klinik, einem Telefoninterview oder Review der Patientenakte erfolgen. Mit Beginn der *Open-Label*-Periode war keine Beurteilung der Fragebögen des BPI-SF, FACT-P, EQ-5D-5L und EORTC QLQ-PR25 mehr vorgesehen.		

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: *Brief Pain Inventory Short-Form;* EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D-5L: *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale;* FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate;* nmCPRC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSA: Prostataspezifisches-Antigen; RCT: *Randomized Controlled Trial*						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Enzalutamid + ADT**	**ADT**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PROSPER	Enzalutamid 160 mg pro Tag (4 Kapseln je 40 mg) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (definiert als operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga) <u>Nach dem 1. Datenschnitt:</u> Wechsel der geeigneten ADT-Patienten sowie Enzalutamid-Patienten auf eine unverblindete Enzalutamid-Gabe gemäß obiger Dosierung + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (definiert als operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga)	Placebo (4 Kapseln täglich) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (definiert als operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga)	*Vorbehandlung:* Alle Medikationen, die innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung eingenommen wurden, sowie jegliche Medikationen, die während der Studie für den chronischen bzw. zwischenzeitlichen Gebrauch verschrieben wurden (oder auch Dosisadjustierungen dieser Medikamente), wurden im *Case Report Form* (CRF) festgehalten. Die Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab war erlaubt und sollte während der Studie fortgesetzt werden, wenn diese mindestens vier Wochen vor Studieneinschluss initiiert wurde. Zusätzlich zu den vorangegangenen Therapien, welche gemäß Protokoll als Ausschlusskriterien definiert waren, waren die folgenden Wirkstoffklassen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 verboten: • Hormontherapie (z. B. Androgenrezeptor-Inhibitoren, 5α-Reduktase-Inhibitoren) oder eine biologische Therapie für das Prostatakarzinom • in der klinischen Prüfung befindliche Wirkstoffe *Begleitmedikation:* Begleitmedikationen wurden beim *Screening* und zu jeder Visite erhoben und im CRF erfasst. War der Gebrauch jeglicher Medikation durch ein unerwünschtes Ereignis bedingt, so wurde das unerwünschte Ereignis im CRF und in der Patientenakte protokolliert. Die Initiierung von Bisphosphonaten oder anderer knochengerichteter Wirkstoffe, wie Denosumab, war während der Studie vor Entwicklung von Knochenmetastasen nicht erlaubt; jedoch sollte die Behandlung mit diesen Wirkstoffen während der Studie unter Beibehaltung der festgelegten Dosierung fortgesetzt werden, wenn diese mindestens vier Wochen vor Studieneinschluss begonnen wurde. Die Supplementierung von Calcium und Vitamin D wurde unterstützt.

Studie	**Enzalutamid + ADT**	**ADT**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			Den Prüfärzten wurde stark davon abgeraten vor radiographischer Progression die Studienmedikation der Patienten abzubrechen und/oder eine neue Behandlung für das Prostatakarzinom einzuleiten. Die Initiierung der folgenden Therapien führte zu permanentem Abbruch der Studienmedikation: • zytotoxische Chemotherapie • Androgenrezeptor-Inhibitoren • in der klinischen Prüfung befindliche Wirkstoffe Die begleitende Gabe von Wirkstoffen, die die Schwelle an Krampfanfällen senken, war erlaubt; jedoch sind Krampfanfälle eine bekannte Nebenwirkung von Enzalutamid. Enzalutamid ist ein starker Induktor von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und ein moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19. Der Gebrauch von Enzalutamid mit Medikamenten, die ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, und über CYP3A4 (z. B. Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus), CYP2C9 (z. B. Phenytoin, Warfarin) und CYP2C19 (z. B. S-Mephenytoin) metabolisiert werden, wurde – wenn möglich – vermieden, da Enzalutamid möglicherweise deren Exposition vermindern würde. Konnte eine Komedikation mit Warfarin nicht vermieden werden, so wurde ein *International Normalized Ratio* (INR) Monitoring durchgeführt. Eine Komedikation mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) sollte ebenso vermieden werden. Konnte diese nicht vermieden werden, wurde die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg täglich bis zum Absetzen des CYP2C8-Inhibitors reduziert. Eine Komedikation mit starken oder moderaten CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Rifampin) kann möglicherweise die Plasmaexposition mit Enzalutamid verändern und wurde ebenfalls – wenn möglich – vermieden. Die Selektion einer Begleitmedikation mit keinem oder einem minimalen CYP2C8-Inhibitor wurde empfohlen.

Studie	**Enzalutamid + ADT**	**ADT**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			Eine Abweichung von diesen Vorgaben sollte nur bei äußerster Notwendigkeit für das Wohlbefinden der Patienten erfolgen. Der medizinische Monitor war in Kenntnis zu setzen, um die Tauglichkeit betroffener Patienten zur Fortführung der Studienmedikation zu beurteilen. Tabelle 4-13 zeigt die Begleitmedikationen, die bei mehr als 5 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe verabreicht wurden. <u>*Open-Label*-Periode</u> Medikationen, die innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 der unverblindeten Behandlungsphase eingenommen wurden und jegliche Medikation, die für den chronischen oder intermittierenden Gebrauch (oder Dosisadjustierungen dieser) verschrieben wurden, mussten im CRF festgehalten werden. Begleitmedikationen schlossen alle Vitamine, pflanzliche Arzneimittel, OTC-Präparate und verschreibungspflichtige Arzneimittel ein und wurden bei *Screening* und allen klinischen Studienvisiten erhoben. Sofern der Gebrauch von jeglicher Medikation während der Studie durch ein unerwünschtes Ereignis bedingt ist, muss dieses unerwünschte Ereignis im CRF und der Patientenakte vermerkt werden. Der Gebrauch einer begleitenden zytotoxischen Chemotherapie oder einer investigativen Behandlung war verboten. Die Initiierung von Bisphosphonaten oder Denosumab für die Knochengesundheit war erlaubt. Die Supplementierung von Calcium und Vitamin D wurde unterstützt.

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; CYP: Cytochrom; INR: *International Normalized Ratio*; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon

Tabelle 4-13: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 5 % der Patienten des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie bis zum Zeitpunkt des möglichen *Cross-over* erhielten – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population)

Begleitmedikamente	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Anzahl der Patienten, welche mindestens ein Begleitmedikament bekamen	919 (98,8 %)	454 (97,6 %)	43 (49,4 %)
Medikamente des Renin-Angiotensin-Systems	502 (54,0 %)	247 (53,1 %)	8 (9,2 %)
Losartan	86 (9,2 %)	37 (8,0 %)	0 (0,0 %)
Ramipril	77 (8,3 %)	31 (6,7 %)	0 (0,0 %)
Enalapril	53 (5,7 %)	24 (5,2 %)	1 (1,1 %)
Analgetika	447 (48,1 %)	162 (34,8 %)	11 (12,6 %)
Paracetamol	323 (34,7 %)	107 (23,0 %)	6 (6,9 %)
Tramadol	71 (7,6 %)	26 (5,6 %)	1 (1,1 %)
Antibiotika (systemische Gabe)	362 (38,9 %)	135 (29,0 %)	16 (18,4 %)
Ciprofloxacin	62 (6,7 %)	37 (8,0 %)	1 (1,1 %)
Amoxicillin	50 (5,4 %)	23 (4,9 %)	3 (3,4 %)
Antiinflammatorische und antirheumatische Wirkstoffe	285 (30,6 %)	93 (20,0 %)	8 (9,2 %)
Ibuprofen	82 (8,8 %)	22 (4,7 %)	3 (3,4 %)
Diclofenac	82 (8,8 %)	21 (4,5 %)	0 (0,0 %)
Antithrombotische Medikamente	435 (46,8 %)	170 (36,6 %)	7 (8,0 %)
Acetylsalicylsäure	271 (29,1 %)	118 (25,4 %)	4 (4,6 %)
Clopidogrel	76 (8,2 %)	17 (3,7 %)	1 (1,1 %)
Enoxaparin	57 (6,1 %)	17 (3,7 %)	1 (1,1 %)
ß-Blocker	259 (27,8 %)	112 (24,1 %)	4 (4,6 %)
Metoprolol	96 (10,3 %)	39 (8,4 %)	1 (1,1 %)
Bisoprolol	78 (8,4 %)	34 (7,3 %)	1 (1,1 %)
Calcium-Kanal Blocker	268 (28,8 %)	130 (28,0 %)	4 (4,6 %)
Amlodipin	172 (18,5 %)	80 (17,2 %)	1 (1,1 %)
Diuretika	225 (24,2 %)	79 (17,0 %)	4 (4,6 %)
Furosemid	105 (11,3 %)	30 (6,5 %)	2 (2,3 %)
Hydrochlorothiazid	67 (7,2 %)	30 (6,5 %)	2 (2,3 %)
Protonenpumpeninhibitoren	329 (35,4 %)	141 (30,3 %)	7 (8,0 %)

Begleitmedikamente	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Omeprazol	103 (11,1 %)	51 (11,0 %)	0 (0,0 %)
Pantoprazol	110 (11,8 %)	34 (7,3 %)	1 (1,1 %)
Esomeprazol	54 (5,8 %)	24 (5,2 %)	1 (1,1 %)
Medikamente für Knochenerkrankungen	143 (15,4 %)	52 (11,2 %)	1 (1,1 %)
Denosumab	65 (7,0 %)	26 (5,6 %)	0 (0,0 %)
Antidiabetika	188 (20,2 %)	88 (18,9 %)	1 (1,1 %)
Metformin	133 (14,3 %)	64 (13,8 %)	0 (0,0 %)
Endokrine Therapie	810 (87,1 %)	405 (87,1 %)	3 (3,4 %)
Leuprorelin	407 (43,8 %)	185 (39,8 %)	1 (1,1 %)
Goserelin	262 (28,2 %)	138 (29,7 %)	0 (0,0 %)
Triptorelin	147 (15,8 %)	77 (16,6 %)	0 (0,0 %)
Degarelix	54 (5,8 %)	21 (4,5 %)	0 (0,0 %)
Lipidsenker	426 (45,8 %)	180 (38,7 %)	4 (4,6 %)
Atorvastatin	167 (18,0 %)	77 (16,6 %)	0 (0,0 %)
Simvastatin	128 (13,8 %)	50 (10,8 %)	1 (1,1 %)
Rosuvastatin	78 (8,4 %)	31 (6,7 %)	3 (3,4 %)
Mineralstoffe	321 (34,5 %)	119 (25,6 %)	4 (4,6 %)
Calcium	129 (13,9 %)	54 (11,6 %)	1 (1,1 %)
Unspezifizierte pflanzliche oder traditionelle Arzneimittel	131 (14,1 %)	54 (11,6 %)	2 (2,3 %)
Unspezifizierte pflanzliche Arzneimittel	53 (5,7 %)	29 (6,2 %)	1 (1,1 %)
Urologika	230 (24,7 %)	144 (31,0 %)	3 (3,4 %)
Tamsulosin	120 (12,9 %)	94 (20,2 %)	1 (1,1 %)
Vitamine	296 (31,8 %)	124 (26,7 %)	2 (2,3 %)
Vitamin D Nos	113 (12,2 %)	48 (10,3 %)	0 (0,0 %)
Cholecalciferol	99 (10,6 %)	36 (7,7 %)	1 (1,1 %)
Psycholeptika	191 (20,5 %)	62 (13,3 %)	2 (2,3 %)
Laxantien	169 (18,2 %)	59 (12,7 %)	4 (4,6 %)
Kortikosteroide für den systemischen Gebrauch	148 (15,9 %)	48 (10,3 %)	5 (5,7 %)
Herztherapie	141 (15,2 %)	41 (8,8 %)	2 (2,3 %)
Antianämika	128 (13,8 %)	47 (10,1 %)	5 (5,7 %)
Psychoanaleptika	135 (14,5 %)	41 (8,8 %)	2 (2,3 %)

Begleitmedikamente	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	127 (13,7 %)	49 (10,5 %)	1 (1,1 %)
Opthalmologika	119 (12,8 %)	34 (7,3 %)	2 (2,3 %)
Antihistaminika für den systemischen Gebrauch	106 (11,4 %)	44 (9,5 %)	3 (3,4 %)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	109 (11,7 %)	36 (7,7 %)	4 (4,6 %)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	89 (9,6 %)	32 (6,9 %)	3 (3,4 %)
Husten- und Erkältungspräparate	73 (7,8 %)	29 (6,2 %)	4 (4,6 %)
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva	72 (7,7 %)	26 (5,6 %)	2 (2,3 %)
Anästhetika	73 (7,8 %)	20 (4,3 %)	0 (0,0 %)
Antihypertensiva	62 (6,7 %)	29 (6,2 %)	0 (0,0 %)
Kortikosteroide, dermatologische Zubereitungen	57 (6,1 %)	28 (6,0 %)	1 (1,1 %)
Andere Mittel für das Nervensystem	63 (6,8 %)	18 (3,9 %)	5 (5,7 %)

Quelle: (50)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid + ADT-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; Nos: *National Osteoporosis Society*

In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-14 – Tabelle 4-18) sind die demographischen Spezifika sowie die Krankheitscharakteristika für die Studie PROSPER auf Ebene der Studienpopulation sowie für die Subgruppen zusammengestellt. Im Anschluss an die Studienbeschreibung werden diese zusammenfassend beschrieben.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – 1. Datenschnitt

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	ADT
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)	N = 933	N = 468
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	73,8 (7,8) 74,0 50,0 95,0	72,9 (7,6) 73,0 53,0 92,0
Region n (%)	N = 933	N = 468
1. Nordamerika 2. Europa 3. Rest der Welt	1. 141 (15,1) 2. 458 (49,1) 3. 334 (35,8)	1. 63 (13,5) 2. 232 (49,6) 3. 173 (37,0)
Gleason Score bei Diagnose n (%)	N = 933	N = 468
2–4 5–7 8–10 unbekannt	2–4: 21 (2,3) 5–7: 491 (52,6) 8–10: 381 (40,8) unbekannt: 40 (4,3)	2–4: 12 (2,6) 5–7: 230 (49,1) 8–10: 207 (44,2) unbekannt: 19 (4,1)
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn n (%)	N = 933	N = 468
Status 0 Status 1 Status ≥ 2 fehlend	Status 0: 747 (80,1) Status 1: 185 (19,8) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,1)	Status 0: 382 (81,6) Status 1: 85 (18,2) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,2)
PSA-Verdopplungszeit in Monaten n (%)	N = 933	N = 468
< 6 ≥ 6 fehlend	< 6: 715 (76,6) ≥ 6: 217 (23,3) fehlend: 1 (0,1)	< 6: 361 (77,1) ≥ 6: 107 (22,9) fehlend: 0 (0,0)
Medizinische Vorgeschichte		
Vorgeschichte einer kardio-vaskulären Erkrankung, n (%)	N = 933	N = 468
ja nein	ja: 191 (20,5) nein: 742 (79,5)	ja: 96 (20,5) nein: 372 (79,5)
Zeit von der initialen Diagnose/ ersten Behandlung des Prostatakarzinoms bis zur Randomisierung (Monate)	N = 933	N = 468
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	99,1 (57,3) 90,4 2,2 381,8	94,1 (56,7) 86,8 2,2 275,7
Anzahl an vorherigen Prostata-karzinombehandlungen, n (%)	N = 933	N = 468
0 1 2 3 ≥ 4	0: 32 (3,4) 1: 296 (31,7) 2: 329 (35,3) 3: 179 (19,2) ≥ 4: 97 (10,4)	0: 24 (5,1) 1: 135 (28,8) 2: 146 (31,2) 3: 94 (20,1) ≥ 4: 69 (14,7)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	ADT
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%) 0 1 2 3 ≥ 4	N = 933 0: 34 (3,6) 1: 320 (34,3) 2: 339 (36,3) 3: 164 (17,6) ≥ 4: 76 (8,1)	N = 468 0: 24 (5,1) 1: 142 (30,3) 2: 151 (32,3) 3: 101 (21,6) ≥ 4: 50 (10,7)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom, n (%) ja nein	N = 933 ja: 493 (52,8) nein: 440 (47,2)	N = 468 ja: 263 (56,2) nein: 205 (43,8)
Quelle: (51) Abkürzungen: ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Subgruppe „Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – 1. Datenschnitt

Patientencharakteristika	Alter < 75 Jahre		Alter ≥ 75 Jahre	
	Enzalutamid + ADT	ADT	Enzalutamid + ADT	ADT
Demographische Charakteristika				
Alter (Jahre) Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	N = 489 67,7 (4,9) 69,0 50,0 74,0	N = 267 67,6 (5,1) 68,0 53,0 74,0	N = 444 80,4 (4,2) 80,0 75,0 95,0	N = 201 80,0 (3,7) 80,0 75,0 92,0
Region n (%) 1. Nordamerika 2. Europa 3. Rest der Welt	N = 489 1. 78 (16,0) 2. 245 (50,1) 3. 166 (33,9)	N = 267 1. 36 (13,5) 2. 140 (52,4) 3. 91 (34,1)	N = 444 1. 63 (14,2) 2. 213 (48,0) 3. 168 (37,8)	N = 201 1. 27 (13,4) 2. 92 (45,8) 3. 82 (40,8)
Gleason Score bei Diagnose n (%) 2–4 5–7 8–10 unbekannt	N = 489 2–4: 8 (1,6) 5–7: 260 (53,2) 8–10: 205 (41,9) unbekannt: 16 (3,3)	N = 267 2–4: 4 (1,5) 5–7: 124 (46,4) 8–10: 129 (48,3) unbekannt: 10 (3,7)	N = 444 2–4: 13 (2,9) 5–7: 231 (52,0) 8–10: 176 (39,6) unbekannt: 24 (5,4)	N = 201 2–4: 8 (4,0) 5–7: 106 (52,7) 8–10: 78 (38,8) unbekannt: 9 (4,5)

Patientencharakteristika	Alter < 75 Jahre		Alter ≥ 75 Jahre	
	Enzalutamid + ADT	ADT	Enzalutamid + ADT	ADT
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)				
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn n (%)	N = 489	N = 267	N = 444	N = 201
Status 0 Status 1 Status ≥ 2 fehlend	Status 0: 434 (88,8) Status 1: 54 (11,0) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,2)	Status 0: 234 (87,6) Status 1: 33 (12,4) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	Status 0: 313 (70,5) Status 1: 131 (29,5) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	Status 0: 148 (73,6) Status 1: 52 (25,9) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,5)
PSA-Verdopplungszeit in Monaten n (%)	N = 489	N = 267	N = 444	N = 201
< 6 ≥ 6 fehlend	< 6: 383 (78,3) ≥ 6: 105 (21,5) fehlend: 1 (0,2)	< 6: 213 (79,8) ≥ 6: 54 (20,2) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 332 (74,8) ≥ 6: 112 (25,2) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 148 (73,6) ≥ 6: 53 (26,4) fehlend: 0 (0,0)
Medizinische Vorgeschichte				
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, n (%)	N = 489	N = 267	N = 444	N = 201
ja nein	ja: 79 (16,2) nein: 410 (83,8)	ja: 45 (16,9) nein: 222 (83,1)	ja: 112 (25,2) nein: 332 (74,8)	ja: 51 (25,4) nein: 150 (74,6)
Zeit von der initialen Diagnose/ ersten Behandlung des Prostatakarzinoms bis zur Randomisierung (Monate)	N = 489	N = 267	N = 444	N = 201
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	89,0 (51,5) 81,9 5,9 381,8	84,1 (49,7) 73,6 6,5 228,1	110,2 (61,1) 100,4 2,2 281,7	107,5 (62,6) 98,3 2,2 275,7
Anzahl an vorherigen Prostatakarzinombehandlungen, n (%)	N = 489	N = 267	N = 444	N = 201
0 1 2 3 ≥ 4	0: 18 (3,7) 1: 145 (29,7) 2: 181 (37,0) 3: 99 (20,2) ≥ 4: 46 (9,4)	0: 11 (4,1) 1: 73 (27,3) 2: 85 (31,8) 3: 62 (23,2) ≥ 4: 36 (13,5)	0: 14 (3,2) 1: 151 (34,0) 2: 148 (33,3) 3: 80 (18,0) ≥ 4: 51 (11,5)	0: 13 (6,5) 1: 62 (30,8) 2: 61 (30,3) 3: 32 (15,9) ≥ 4: 33 (16,4)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)	N = 489	N = 267	N = 444	N = 201
0 1 2 3 ≥ 4	0: 19 (3,9) 1: 161 (32,9) 2: 182 (37,2) 3: 88 (18,0) ≥ 4: 39 (8,0)	0: 11 (4,1) 1: 77 (28,8) 2: 89 (33,3) 3: 66 (24,7) ≥ 4: 24 (9,0)	0: 15 (3,4) 1: 159 (35,8) 2: 157 (35,4) 3: 76 (17,1) ≥ 4: 37 (8,3)	0: 13 (6,5) 1: 65 (32,3) 2: 62 (30,8) 3: 35 (17,4) ≥ 4: 26 (12,9)

Patientencharakteristika	**Alter < 75 Jahre**		**Alter ≥ 75 Jahre**	
	Enzalutamid + ADT	**ADT**	**Enzalutamid + ADT**	**ADT**
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)				
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom, n (%)	N = 489	N = 267	N = 444	N = 201
ja nein	ja: 291 (59,5) nein: 198 (40,5)	ja: 170 (63,7) nein: 97 (36,3)	ja: 202 (45,5) nein: 242 (54,5)	ja: 93 (46,3) nein: 108 (53,7)

Quelle: (51)

Abkürzungen: ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subgruppe „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – 1. Datenschnitt

Patientencharakteristika	**Nordamerika**		**Europa**		**Rest der Welt**	
	Enzalutamid + ADT	**ADT**	**Enzalutamid + ADT**	**ADT**	**Enzalutamid + ADT**	**ADT**
Demographische Charakteristika						
Alter (Jahre)	N = 141	N = 63	N = 458	N = 232	N = 334	N = 173
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	73,3 (8,4) 73,0 52,0 92,0	72,8 (9,0) 72,0 54,0 92,0	73,5 (7,8) 74,0 50,0 95,0	72,6 (7,5) 73,0 55,0 91,0	74,4 (7,7) 75,0 54,0 92,0	73,5 (7,3) 74,0 53,0 87,0
Region n (%) 1. Nordamerika 2. Europa 3. Rest der Welt	Nicht anwendbar	Nicht anwendbar	Nicht anwendbar	Nicht anwendbar	Nicht anwendbar	Nicht anwendbar
Gleason Score bei Diagnose n (%)	N = 141	N = 63	N = 458	N = 232	N = 334	N = 173
2–4 5–7 8–10 unbekannt	2–4: 3 (2,1) 5–7: 85 (60,3) 8–10: 46 (32,6) unbekannt: 7 (5,0)	2–4: 0 (0,0) 5–7: 38 (60,3) 8–10: 24 (38,1) unbekannt: 1 (1,6)	2–4: 15 (3,3) 5–7: 251 (54,8) 8–10: 168 (36,7) unbekannt: 24 (5,2)	2–4: 8 (3,4) 5–7: 119 (51,3) 8–10: 94 (40,5) unbekannt: 11 (4,7)	2–4: 3 (0,9) 5–7: 155 (46,4) 8–10: 167 (50,0) unbekannt: 9 (2,7)	2–4: 4 (2,3) 5–7: 73 (42,2) 8–10: 89 (51,4) unbekannt: 7 (4,0)
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn n (%)	N = 141	N = 63	N = 458	N = 232	N = 334	N = 173
Status 0 Status 1 Status ≥ 2 fehlend	Status 0: 118 (83,7) Status 1: 23 (16,3) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	Status 0: 55 (87,3) Status 1: 8 (12,7) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	Status 0: 366 (79,9) Status 1: 92 (20,1) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	Status 0: 189 (81,5) Status 1: 42 (18,1) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,4)	Status 0: 263 (78,7) Status 1: 70 (21,0) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,3)	Status 0: 138 (79,8) Status 1: 35 (20,2) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)

Patientencharakteristika	Nordamerika		Europa		Rest der Welt	
	Enzalutamid + ADT	ADT	Enzalutamid + ADT	ADT	Enzalutamid + ADT	ADT
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)						
PSA-Verdopplungszeit in Monaten n (%)	N = 141	N = 63	N = 458	N = 232	N = 334	N = 173
< 6 ≥ 6 fehlend	< 6: 106 (75,2) ≥ 6: 35 (24,8) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 49 (77,8) ≥ 6: 14 (22,2) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 341 (74,5) ≥ 6: 116 (25,3) fehlend: 1 (0,2)	< 6: 169 (72,8) ≥ 6: 63 (27,2) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 268 (80,2) ≥ 6: 66 (19,8) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 143 (82,7) ≥ 6: 30 (17,3) fehlend: 0 (0,0)
Medizinische Vorgeschichte						
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, n (%)	N = 141	N = 63	N = 458	N = 232	N = 334	N = 173
ja nein	ja: 29 (20,6) nein: 112 (79,4)	ja: 20 (31,7) nein: 43 (68,3)	ja: 93 (20,3) nein: 365 (79,7)	ja: 47 (20,3) nein: 185 (79,7)	ja: 69 (20,7) nein: 265 (79,3)	ja: 29 (16,8) nein: 144 (83,2)
Zeit von der initialen Diagnose/ ersten Behandlung des Prostatakarzinoms bis zur Randomisierung (Monate)	N = 141	N = 63	N = 458	N = 232	N = 334	N = 173
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	118,9 (68,4) 107,6 9,7 381,8	113,5 (65,1) 97,7 14,3 275,7	98,8 (55,0) 92,0 3,1 266,1	94,5 (54,7) 90,6 2,2 230,0	91,2 (53,3) 81,4 2,2 268,5	86,6 (54,7) 79,5 2,3 266,1
Anzahl an vorherigen Prostatakarzinom-behandlungen, n (%)	N = 141	N = 63	N = 458	N = 232	N = 334	N = 173
0 1 2 3 ≥ 4	0: 0 (0,0) 1: 49 (34,8) 2: 50 (35,5) 3: 30 (21,3) ≥ 4: 12 (8,5)	0: 0 (0,0) 1: 17 (27,0) 2: 23 (36,5) 3: 12 (19,0) ≥ 4: 11 (17,5)	0: 17 (3,7) 1: 149 (32,5) 2: 162 (35,4) 3: 92 (20,1) ≥ 4: 38 (8,3)	0: 11 (4,7) 1: 68 (29,3) 2: 82 (35,3) 3: 45 (19,4) ≥ 4: 26 (11,2)	0: 15 (4,5) 1: 98 (29,3) 2: 117 (35,0) 3: 57 (17,1) ≥ 4: 47 (14,1)	0: 13 (7,5) 1: 50 (28,9) 2: 41 (23,7) 3: 37 (21,4) ≥ 4: 32 (18,5)

Patientencharakteristika	Nordamerika		Europa		Rest der Welt	
	Enzalutamid + ADT	ADT	Enzalutamid + ADT	ADT	Enzalutamid + ADT	ADT
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)						
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)	N = 141	N = 63	N = 458	N = 232	N = 334	N = 173
0	0: 0 (0,0)	0: 0 (0,0)	0: 17 (3,7)	0: 11 (4,7)	0: 17 (5,1)	0: 13 (7,5)
1	1: 57 (40,4)	1: 19 (30,2)	1: 161 (35,2)	1: 70 (30,2)	1: 102 (30,5)	1: 53 (30,6)
2	2: 51 (36,2)	2: 23 (36,5)	2: 166 (36,2)	2: 84 (36,2)	2: 122 (36,5)	2: 44 (25,4)
3	3: 24 (17,0)	3: 14 (22,2)	3: 85 (18,6)	3: 49 (21,1)	3: 55 (16,5)	3: 38 (22,0)
≥ 4	≥ 4: 9 (6,4)	≥ 4: 7 (11,1)	≥ 4: 29 (6,3)	≥ 4: 18 (7,8)	≥ 4: 38 (11,4)	≥ 4: 25 (14,5)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom, n (%)	N = 141	N = 63	N = 458	N = 232	N = 334	N = 173
ja	ja: 80 (56,7)	ja: 39 (61,9)	ja: 236 (51,5)	ja: 130 (56,0)	ja: 177 (53,0)	ja: 94 (54,3)
nein	nein: 61 (43,3)	nein: 24 (38,1)	nein: 222 (48,5)	nein: 102 (44,0)	nein: 157 (47,0)	nein: 79 (45,7)

Quelle: (51)

Abkürzungen: ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subgruppe „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – 1. Datenschnitt

Patientencharakteristika	***Gleason Score* ≤ 7**		***Gleason Score* ≥ 8**	
	Enzalutamid + ADT	**ADT**	**Enzalutamid + ADT**	**ADT**
Demographische Charakteristika				
Alter (Jahre)	N = 512	N = 242	N = 381	N = 207
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	73,7 (7,8) 74,0 52,0 92,0	73,5 (7,5) 74,0 54,0 92,0	73,5 (7,9) 74,0 50,0 92,0	72,4 (7,7) 72,0 53,0 91,0
Region n (%)	N = 512	N = 242	N = 381	N = 207
1. Nordamerika 2. Europa 3. Rest der Welt	1. 88 (17,2) 2. 266 (52,0) 3. 158 (30,9)	1. 38 (15,7) 2. 127 (52,5) 3. 77 (31,8)	1. 46 (12,1) 2. 168 (44,1) 3. 167 (43,8)	1. 24 (11,6) 2. 94 (45,4) 3. 89 (43,0)
Gleason Score bei Diagnose n (%)	N = 512	N = 242	N = 381	N = 207
2–4 5–7 8–10 unbekannt	2–4: 21 (4,1) 5–7: 491 (95,9) 8–10: 0 (0,0) unbekannt: 0 (0,0)	2–4: 12 (5,0) 5–7: 230 (95,0) 8–10: 0 (0,0) unbekannt: 0 (0,0)	2–4: 0 (0,0) 5–7: 0 (0,0) 8–10: 381 (100,0) unbekannt: 0 (0,0)	2–4: 0 (0,0) 5–7: 0 (0,0) 8–10: 207 (100,0) unbekannt: 0 (0,0)
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn n (%)	N = 512	N = 242	N = 381	N = 207
Status 0 Status 1 Status ≥ 2 fehlend	Status 0: 414 (80,9) Status 1: 98 (19,1) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	Status 0: 203 (83,9) Status 1: 38 (15,7) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,4)	Status 0: 299 (78,5) Status 1: 81 (21,3) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,3)	Status 0: 166 (80,2) Status 1: 41 (19,8) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)
PSA-Verdopplungszeit in Monaten n (%)	N = 512	N = 242	N = 381	N = 207
< 6 ≥ 6 fehlend	< 6: 384 (75,0) ≥ 6: 127 (24,8) fehlend: 1 (0,2)	< 6: 188 (77,7) ≥ 6: 54 (22,3) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 300 (78,7) ≥ 6: 81 (21,3) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 162 (78,3) ≥ 6: 45 (21,7) fehlend: 0 (0,0)
Medizinische Vorgeschichte				
Vorgeschichte einer kardio-vaskulären Erkrankung, n (%)	N = 512	N = 242	N = 381	N = 207
ja nein	ja: 110 (21,5) nein: 402 (78,5)	ja: 51 (21,1) nein: 191 (78,9)	ja: 75 (19,7) nein: 306 (80,3)	ja: 40 (19,3) nein: 167 (80,7)

Patientencharakteristika	***Gleason Score* ≤ 7**		***Gleason Score* ≥ 8**	
	Enzalutamid + ADT	**ADT**	**Enzalutamid + ADT**	**ADT**
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)				
Zeit von der initialen Diagnose/ ersten Behandlung des Prostatakarzinoms bis zur Randomisierung (Monate)	N = 512	N = 242	N = 381	N = 207
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	114,5 (54,0) 111,2 3,1 269,4	115,3 (57,5) 113,2 6,5 275,7	73,0 (47,0) 62,3 2,2 275,5	69,0 (43,3) 60,4 2,2 260,0
Anzahl an vorherigen Prostatakarzinom-behandlungen, n (%)	N = 512	N = 242	N = 381	N = 207
0 1 2 3 ≥ 4	0: 18 (3,5) 1: 156 (30,5) 2: 170 (33,2) 3: 102 (19,9) ≥ 4: 66 (12,9)	0: 15 (6,2) 1: 72 (29,8) 2: 74 (30,6) 3: 46 (19,0) ≥ 4: 35 (14,5)	0: 12 (3,1) 1: 126 (33,1) 2: 146 (38,3) 3: 69 (18,1) ≥ 4: 28 (7,3)	0: 7 (3,4) 1: 58 (28,0) 2: 67 (32,4) 3: 44 (21,3) ≥ 4: 31 (15,0)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)	N = 512	N = 242	N = 381	N = 207
0 1 2 3 ≥ 4	0: 19 (3,7) 1: 168 (32,8) 2: 177 (34,6) 3: 98 (19,1) ≥ 4: 50 (9,8)	0: 15 (6,2) 1: 77 (31,8) 2: 74 (30,6) 3: 50 (20,7) ≥ 4: 26 (10,7)	0: 13 (3,4) 1: 135 (35,4) 2: 149 (39,1) 3: 61 (16,0) ≥ 4: 23 (6,0)	0: 7 (3,4) 1: 60 (29,0) 2: 72 (34,8) 3: 47 (22,7) ≥ 4: 21 (10,1)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom, n (%)	N = 512	N = 242	N = 381	N = 207
ja nein	ja: 287 (56,1) nein: 225 (43,9)	ja: 145 (59,9) nein: 97 (40,1)	ja: 182 (47,8) nein: 199 (52,2)	ja: 107 (51,7) nein: 100 (48,3)

Quelle: (51)

Abkürzungen: ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Tabelle 4-18: Demographische Charakteristika der Patienten mit einem *Cross-over* (ITT-Population) – 3. Datenschnitt

Patientencharakteristika	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c]**
Demographische Charakteristika	
Alter (Jahre)	N = 87
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	73,7 (8,7) 74,0 56,0 91,0
Rasse, n (%)	N = 87
1. Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas 2. Asiatisch 3. Schwarz oder afroamerikanisch 4. Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Insulaner 5. Weiß 6. Mehrfach 7. Sonstige 8. Fehlend	1. 0 (0,0) 2. 15 (17,2) 3. 1 (1,1) 4. 0 (0,0) 5. 63 (72,4) 6. 1 (1,1) 7. 0 (0,0) 8. 7 (8,0)
Ethnizität, n (%)	N = 87
1. Spanisch oder lateinamerikanisch 2. Nicht spanisch oder lateinamerikanisch 3. Nicht berichtet / unbekannt	1. 16 (18,4) 2. 64 (73,6) 3. 7 (8,0)
Gewicht (kg), n (%)	N = 87
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	82,3 (16,45) 82,0 44,7 167,0
Größe (cm), n (%)	N = 86
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	170,6 (7,37) 170,5 154,0 185,4
Quelle: (52) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

PROSPER-Studie

Die Studie PROSPER ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC (Hochrisiko dabei definiert als PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate) untersuchte.

Zwischen dem 26.11.2013 und dem 28.06.2017 wurden insgesamt 1.401 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert (933 Patienten in die Enzalutamid-Gruppe und 468 Patienten in den Vergleichsarm). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 1.395 Patienten (930 Patienten versus 465 Patienten) mindestens eine Dosis oder eine Teildosis Enzalutamid bzw. Placebo. Durchgeführt wurde die Studie PROSPER an insgesamt 254 Studienzentren in 32 Ländern (siehe Tabelle 4-19). Die Randomisierung erfolgte anhand eines interaktiven Sprach-/Webdialogsystems (IXRS). Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes von Enzalutamid stimmen mit den Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten überein, wodurch die Studie als Ganzes eine Relevanz für die Nutzenbewertung erlangt.

Tabelle 4-19: Länder und Studienzentren der Studie PROSPER

Länder	**Anzahl an Studienzentren**
USA	25 Studienzentren
Kanada	15 Studienzentren
Österreich	2 Studienzentren
Belgien	5 Studienzentren
Dänemark	5 Studienzentren
Finnland	5 Studienzentren
Frankreich	20 Studienzentren
Deutschland	6 Studienzentren
Griechenland	5 Studienzentren
Italien	9 Studienzentren
Niederlande	4 Studienzentren
Polen	5 Studienzentren
Russland	4 Studienzentren
Serbien	4 Studienzentren
Slowakei	7 Studienzentren
Spanien	10 Studienzentren
Schweden	6 Studienzentren
Türkei	4 Studienzentren
Ukraine	5 Studienzentren
Großbritannien	10 Studienzentren
Australien	23 Studienzentren
Neuseeland	4 Studienzentren
China	20 Studienzentren
Hong Kong	3 Studienzentren
Korea	7 Studienzentren
Malaysia	3 Studienzentren
Singapur	2 Studienzentren
Taiwan	11 Studienzentren
Thailand	4 Studienzentren
Argentinien	5 Studienzentren
Brasilien	13 Studienzentren
Chile	3 Studienzentren
Quelle: (49)	

Enzalutamid wurde gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus verabreicht. Die Patienten im Enzalutamid-Arm erhielten 160 mg Enzalutamid pro Tag in oraler Verabreichungsform (4 Kapseln je 40 mg). Dosisreduktionen auf 120 mg oder 80 mg pro Tag waren unter Enzalutamid erlaubt. Erfuhren die Patienten ein CTCAE Grad ≥ 3 Ereignis, welches in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand und sich bei adäquater medizinischer Intervention nicht verbesserte, konnte die Behandlung mit der verblindeten Studienmedikation für eine Woche oder bis zur Verbesserung des Toxizitätsgrades auf Grad 2 oder niedriger, unterbrochen werden. Nachfolgend konnte die verblindete Studienmedikation mit der ursprünglichen Dosierung (160 mg/Tag) bzw. einer reduzierten Dosis (120 mg bzw. 80 mg/Tag) nach Konsultation mit dem medizinischen Monitor fortgesetzt werden. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten im Vergleichsarm Placebo-Kapseln in der gleichen Frequenz verabreicht, welche im Aussehen mit der Enzalutamid-Therapie identisch waren. Die Patienten nahmen ihre Studienmedikation selbständig einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten ein. Die Patienten wurden dazu angehalten, die Studienmedikation so gut wie möglich zur selben Uhrzeit jeden Tag einzunehmen. Jedes Gefäß enthielt 124 Kapseln (31 Tage) und die Einnahme erfolgte unter anderem bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer Initiierung einer neuen Therapie für das Prostatakarzinom oder eines unerwünschten Ereignisses, welches eine Fortführung der Behandlung gemäß Meinung des Prüfarztes und medizinischen Monitors unmöglich machte.

Die Patienten in der Studie mussten zusätzlich zur Studienmedikation die bisherige ADT in Form einer operativen Kastration oder einer medikamentösen Kastration mittels einem LHRH-Analogon beibehalten. Wie der Tabelle 4-13 entnommen werden kann, erhielten nach der Randomisierung 86,8 % im Enzalutamid-Arm und 87,1 % im Vergleichsarm eine endokrine Therapie mit LHRH-Analoga. Darüber hinaus wiesen 12,8 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe und 13,2 % der Patienten im Vergleichsarm eine bilaterale Orchiektomie auf (siehe Tabelle 4-20). Folglich wurde in der Studie PROSPER das Kriterium einer beibehaltenden ADT in beiden Behandlungsarmen adäquat erfüllt und somit gleichzeitig auch die Darlegung eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT ermöglicht.

Tabelle 4-20: Arten der vorherigen operativen Eingriffe zum Prostatakarzinom

	Enzalutamid + ADT (N = 933)	**ADT (N = 468)**
Prostatektomie	234 (25,1 %)	139 (29,7 %)
Orchiektomie	119 (12,8 %)	62 (13,2 %)
Transurethale Resektion der Prostata	83 (8,9 %)	35 (7,5 %)
Kryoablation	3 (0,3 %)	1 (0,2 %)
Nephrostomie	4 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Andere	150 (16,1 %)	72 (15,4 %)
Quelle: (49) Abkürzung: ADT: Androgendeprivationstherapie		

Die zwei Populationen ITT-Population und *Safety*-Population lassen sich wie folgt unterscheiden: Während die ITT-Population alle Patienten, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie sich bereits einer Behandlung unterzogen haben, umfasst, befinden sich in der *Safety*-Population alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis (oder Teildosis) der Studienmedikationen (Enzalutamid oder Placebo) erhalten haben. Die beiden definierten Patientenpopulationen unterschieden sich jeweils durch drei Patienten je Behandlungsarm (ITT-Population: 933 Patienten [Enzalutamid] versus 468 Patienten [Vergleichsgruppe]; *Safety*-Population: 930 Patienten [Enzalutamid] versus 465 Patienten [Vergleichsgruppe]).

Primärer Endpunkt war das Metastasen-freie Überleben, welches anhand eines verblindeten, unabhängigen zentralen radiologischen Reviews (*blinded independent central radiology review;* BICR) beurteilt wurde und wie folgt definiert war: Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer radiographischen Progression (bewertet durch den BICR) zu jeder Zeit oder dem Tod innerhalb von 112 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation ohne Nachweis einer radiographischen Progression, je nachdem, was zuerst eintrat. Die sekundären Endpunkte der Studie bestanden aus dem „Gesamtüberleben“, der „Zeit bis zur PSA-Progression“, der „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“, „Schmerz“, „Symptomatik“, „EQ-5D-5L“, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P, EORTC QLQ-PR25) sowie der Sicherheit.

Das *Screening* fand von Tag -28 bis -1 statt. Die Primäranalyse war zum Zeitpunkt des Eintritts von ungefähr 440 Ereignissen zum Metastasen-freien Überleben geplant. Eine Anzahl an 440 Ereignissen lieferte eine *Power* von 90 % zum Nachweis des Signifikanzniveaus. Eine Gesamtanzahl von 1.305 Studienteilnehmern (870 Patienten im Enzalutamid-Arm und 435 im ADT-Arm) wurde angenommen, um die notwendigen 440 Ereignisse in einem Zeitraum von 43 Monaten zu generieren. Zudem wurde davon ausgegangen, dass 10 % der Patienten in der Nachbeobachtung verloren gehen („*Lost to Follow-up*“), eine metastasierte Erkrankung bei Studieneintritt aufweisen oder die Ereignisse aufgrund von erforderlichen statistischen Methoden zensiert werden, so dass 1.440 Patienten (960 Patienten im Enzalutamid-Arm und 480 Patienten im ADT-Arm) in die Studie randomisiert werden sollten. Weiterhin wurde erwartet, dass circa 500 Ereignisse zur PSA-Progression (> 95 % *Power*) und 360 Ereignisse einer neuen antineoplastischen Therapie (80 % *Power*) bis zum Zeitpunkt der Analyse des Metastasen-freien Überlebens auftreten. Zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben“ wurden ebenso alle weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte bewertet. Diese schlossen die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zu einer neuen antineoplastischen Therapie sowie die erste Interimsanalyse zum Gesamtüberleben ein. Während die erste Interimsanalyse nach 135 Todesfällen geplant war, waren zwei zusätzliche Interimsanalysen sowie die finale Analyse des Gesamtüberlebens nach ungefähr 285, 440 und 596 Todesfällen geplant. Analysen zu weiteren Wirksamkeitsparametern sind zum Zeitpunkt der zusätzlichen Interimsanalysen sowie der finalen Analyse des Gesamtüberlebens nicht vorgesehen. Sobald eine Interimsanalyse zum

Gesamtüberleben eine statistische Signifikanz aufweist, wird diese als finale Analyse berichtet. Nachfolgend werden keine weiteren Analysen zum Gesamtüberleben mehr durchgeführt.

Die Wirksamkeitsanalysen zur ersten Interimsanalyse wurden nach dem *Data Cut-Off* am 28. Juni 2017 durchgeführt und die Studie sowie die verblindete Datenbank wurden durch den Sponsor am 8. September entblindet, da der primäre Endpunkt „Metastasen-freies Überleben" erreicht war. Zum Zeitpunkt der 1. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben bzw. zur finalen Analyse des Metastasen-freien Überlebens traten 165 Todesfälle (circa 30 % der 596 spezifizierten Todesfälle für die finale Analyse; 103 Todesfälle im Enzalutamid-Arm und 62 Todesfälle im ADT-Arm) auf. Geplant waren außerdem eine Sicherheits-Nachbeobachtung circa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. unmittelbar vor Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (sofern diese früher als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen wurde) und eine Langzeit-Nachbeobachtung gemäß Studienprüfplan alle 16 Wochen (siehe Abbildung 3). Während der Langzeit-Nachbeobachtung der verblindeten Behandlungsphase fanden eine radiographische Beurteilung sowie die Erhebung der Fragebögen zum Schmerz und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt, insofern die Patienten die Visite in der Klinik durchführten und nicht per Telefoninterview. Darüber hinaus wurde der Überlebensstatus sowie der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms für weitere Analysen zu den Endpunkten erfasst.

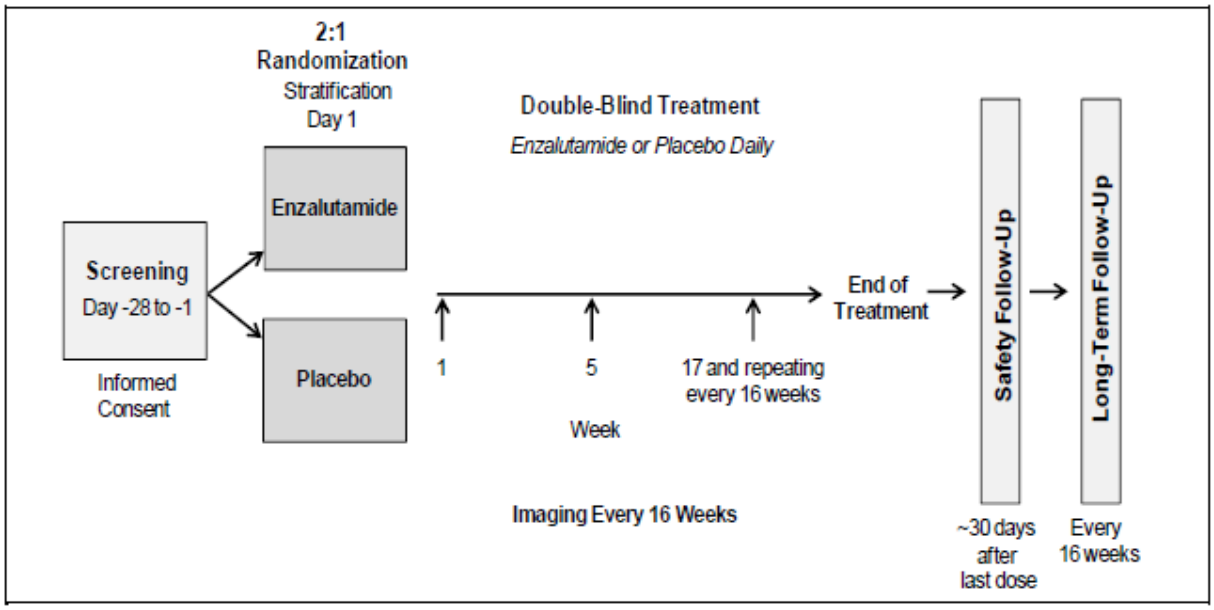

Abbildung 3: Schema der Studie PROSPER
Quelle: entnommen aus (49)

Open-Label-Periode

Nach Erreichen des primären Studienkriteriums (Metastasen-freies Überleben) sowie nach Bestätigung des etablierten Sicherheitsprofils von Enzalutamid wurde die Verblindung für alle Patienten aufgehoben. Innerhalb der *Open-Label*-Periode erhielten alle geeigneten Patienten Enzalutamid nach Ermessen des Prüfarztes. Patienten, die jegliche andere Behandlung für das Prostatakarzinom nach Aufhebung der Verblindung erhalten hatten, waren nicht für die *Open-Label*-Periode geeignet. Patienten, die eine radiographische Krankheitsprogression während der doppelblinden Studienphase erfahren und die Behandlung gemäß Protokoll fortgesetzt haben, wurde erlaubt an der *Open-Label*-Periode teilzunehmen.

Bei Patienten, die noch keine radiographische Krankheitsprogression aufwiesen, wurden nach Entscheidung des Prüfarztes bildgebende Verfahren (CT / MRT und Knochenscan) durchgeführt bis beim Patienten eine nachweisbare radiographische Progression detektiert werden konnte. Die Behandlung mit Enzalutamid im Rahmen der unverblindeten Behandlungsphase konnte nach Ermessen des Prüfarztes auch nach radiographischer Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Patienten, die nicht an der *Open-Label*-Periode teilgenommen oder die Einwilligung zur weiteren Behandlung zurückgezogen hatten, gingen gemäß dem Studienprotokoll in die Langzeit-Nachbeobachtung über. In der Langzeit-Nachbeobachtung der *Open-Label*-Periode wurden alle 16 Wochen Daten zu den präspezifizierten Analysen des Überlebensstatus und des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms erhoben. Die *Open-Label*-Periode mit Enzalutamid wurde beim Eintritt einer Krankheitsprogression gestoppt, insofern nach Meinung des Prüfarztes kein zusätzlicher klinischer Nutzen für die Fortsetzung der Behandlung mit Enzalutamid bestand.

Patienten, die zuvor Enzalutamid erhalten hatten, unterzeichneten am ersten Tag der *Open-Label*-Periode (ihr nächster regulärer Besuch nach Genehmigung und Aktivierung dieses Protokolls am Studienzentrum) die Einverständniserklärung und nahmen an Visiten in der Klinik teil, wann immer dies klinisch indiziert oder erforderlich war. Patienten, die zuvor eine alleinige ADT erhielten, unterschrieben die Einverständniserklärung zum Zeitpunkt des *Screenings*. Die Visiten in der Klinik der *Open-Label*-Periode erfolgten an Tag 1, in der Woche 5 und 17 und danach alle 16 Wochen (siehe Abbildung 4). Die erste Visite in der *Open-Label*-Periode sollte innerhalb von 16 Wochen nach Genehmigung und Aktivierung dieses Protokolls am jeweiligen Studienzentrum und spätestens 6 Wochen nach *Screening* (gilt nur bei ADT-Patienten) erfolgen. Danach endete die Aufnahme von Patienten in die unverblindete Behandlungsphase mit Enzalutamid. Patienten, die nicht an der *Open-Label*-Periode teilnehmen wollten, brachen die Behandlung ab und kehrten für eine Sicherheits-Nachbeobachtung innerhalb von ungefähr 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation zurück.

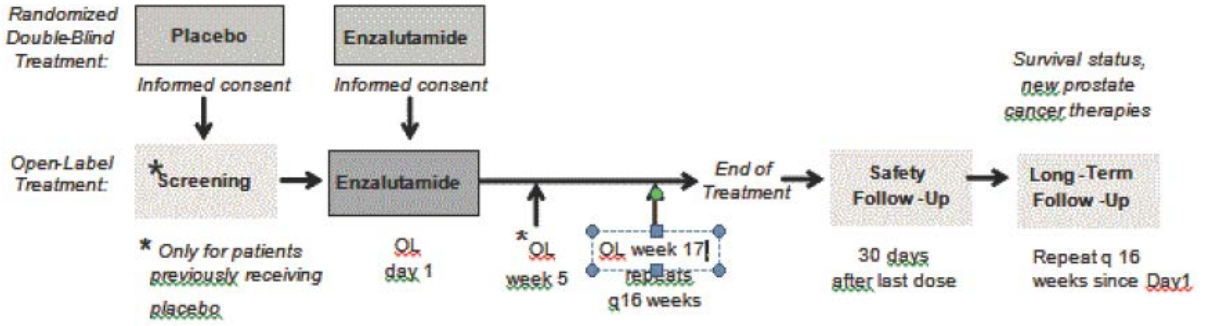

Abbildung 4: Schematische Darstellung der *Open-Label*-Periode
Quelle: entnommen aus (53)

Die Verabreichung der Studienmedikation Enzalutamid war identisch zur verblindeten Behandlungsphase und betrug 160 mg Enzalutamid pro Tag in oraler Verabreichungsform (4 Kapseln je 40 mg). Zusätzlich mussten die Patienten die ADT mit einem Gonadotropin-freisetzenden Hormon-Anologon beibehalten oder eine bilaterale Orchiektomie vorweisen. Dosisreduktionen konnten ebenfalls analog der verblindeten Behandlungsphase vorgenommen werden. Sofern ein Patient während der verblindeten Behandlungsphase eine reduzierte Dosis von Enzalutamid erhalten hatte, sollte die Behandlung mit der reduzierten Dosis fortgesetzt werden.

Die *Open-Label*-Periode beinhaltete die Erhebung des Überlebensstatus, die Initiation neuer Behandlungen für das Prostatakarzinom, die Sicherheitsbewertung einschließlich unerwünschter Ereignisse, Begleitmedikationen, klinische Laboruntersuchungen, kurze körperliche Untersuchungen, EKG-Untersuchungen und Vitalparameter. Für Patienten, die keine radiographische Progression aufwiesen, wurden nach Ermessen des Prüfarztes bildgebende Verfahren (CT / MRT und Knochenscans) bis zur radiographischen Krankheitsprogression gemäß lokalen Bestimmungen angewandt. Die in die *Open-Label*-Periode eingeschlossenen Patienten mussten sich ungefähr 30 Tage nach Einnahme der letzten unverblindeten Enzalutamid-Dosis einer Sicherheits-Nachbeobachtung unterziehen. Bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie erhielten und bei denen die Umstellung früher als 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation erfolgte, wurde die Sicherheits-Nachbeobachtung umgehend vor der Umstellung der Medikation vorgenommen. Daten im Rahmen der Langzeit-Nachbeobachtung wurden alle 16 Wochen erhoben und inkludierten für die präspezifizierten Analysen den Überlebensstatus sowie den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms.

Die Behandlung mit Enzalutamid wurde mit Auftreten von intolerablen unerwünschten Ereignissen, Krampfanfällen, der Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie, investigativen Behandlungen für das Prostatakarzinom, persistenten Laborauffälligkeiten, Widerruf der Einwilligung, grober *Non-Compliance* oder bei Beendigung der Studie durch den Sponsor permanent abgebrochen.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes wechselten insgesamt 87 geeignete Patienten aus dem ADT-Arm in die unverblindete Enzalutamid-Behandlungsphase der *Open-Label*-Periode. Dies entspricht einem Anteil von 18,6 % der ADT-Patienten. Der Anteil ist vergleichsweise gering, da ein Großteil der Patienten bereits während der verblindeten Behandlungsphase eine Krankheitsprogression (52,8 %) erfuhr und damit nicht für eine Teilnahme an der *Open-Label*-Periode geeignet war.

Insgesamt behielten 378 Patienten im Enzalutamid-Arm (40,5 %), 0 Patienten im ADT-Arm (0,0 %) und 70 Patienten mit *Cross-over* (80,5 %) bis zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes am 15. Oktober 2019 die Studienmedikation bei (siehe Tabelle 4-21). Bis zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes brachen in der Interventionsgruppe insgesamt 552 Patienten (59,2 %) unter Enzalutamid und 465 Patienten (99,4 %) in der Vergleichsgruppe die Studienmedikation ab. Die Anzahl an Abbrüchen der Studienmedikation war bei den Patienten mit Behandlungswechsel mit 19,5 % (17 Patienten) geringer. Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand darin, dass eine Krankheitsprogression einsetzte. In der Vergleichsgruppe lag der Anteil an Studienabbrechern aufgrund einer Krankheitsprogression höher als in der Enzalutamid-Gruppe und höher als in der *Cross-over* Gruppe (52,8 % versus 30,9 % und 5,7 %). Der zweithäufigste Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand im Auftreten unerwünschter Ereignisse (Enzalutamid: 15,5 %; ADT: 6,6 %; *Cross-over*-Patienten: 11,5 %), gefolgt von der Beendigung der Studienteilnahme durch den Patienten (Enzalutamid: 8,6 %; ADT:10,0 %; *Cross-over*-Patienten: 1,1 %) sowie anderen Gründen (3,9 % versus 29,3 % versus 0,0 %).

Die Langzeit-Nachbeobachtung dauerte zum 3. Datenschnitt bei 60,7 % der Patienten unter Enzalutamid noch an. Von den 39,3 % der Patienten, die die Langzeit-Nachbeobachtung abgebrochen hatten, lag dies primär am Auftreten des Todes (30,9 %) sowie zu einem geringeren Anteil an der Rücknahme der Einwilligungserklärung (7,1 %). In der Vergleichsgruppe erfolgte die Langzeit-Nachbeobachtung hingegen nur noch bei 30,8 % der Patienten, da ein größerer Anteil zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes bereits verstorben (37,2 %) war. Auch der Anteil an Patienten mit einer Rücknahme der Einwilligungserklärung war mit 11,8 % höher. Hinsichtlich der separaten Betrachtung der Patienten mit einem Behandlungswechsel aus dem ADT- in den Enzalutamid-Behandlungsarm befanden sich mit 80/87 Patienten (92,0 %) fast alle noch unter Langzeit-Nachbeobachtung. Auch in dieser Gruppe war der Tod (4/80 Patienten; 4,6 %) die häufigste Ursache für einen Abbruch der Studie.

Tabelle 4-21: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes

	Enzalutamid + ADT (N = 933)	**ADT (N = 468)**	**ADT-Patienten mit *Cross-over* zu Enzalutamid + ADT + ADT (N = 87)**
Behandlungsphase der Studie			
andauernd	378 (40,5 %)	0 (0,0 %)	70 (80,5 %)
abgebrochen	552 (59,2 %)	465 (99,4 %)	17 (19,5 %)
keine Studienmedikation erhalten	3 (0,3 %)	3 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation			
Tod	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Lost to Follow-up	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1 (1,1 %)
Protokollverletzung	1 (0,1 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	80 (8,6 %)	47 (10,0 %)	1 (1,1 %)
Krankheitsprogression	288 (30,9 %)	247 (52,8 %)	5 (5,7 %)
Radiographische Progression	262 (28,1 %)	232 (49,6 %)	4 (4,6 %)
PSA-Progression	26 (2,8 %)	15 (3,2 %)	1 (1,1 %)
Unerwünschtes Ereignis	145 (15,5 %)	31 (6,6 %)	10 (11,5 %)
Andere Gründe	36 (3,9 %)	137 (29,3 %)	0 (0,0 %)
Langzeit-Nachbeobachung			
andauernd	566 (60,7 %)	144 (30,8 %)	80 (92,0 %)
abgebrochen	367 (39,3 %)	237 (50,6 %)	7 (8,0 %)
Primärer Grund für den Abbruch der Studie			
Tod	288 (30,9 %)	174 (37,2 %)	4 (4,6 %)
Lost to Follow-up	8 (0,9 %)	6 (1,3 %)	1 (1,1 %)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	66 (7,1 %)	55 (11,8 %)	1 (1,1 %)
Entscheidung des Sponsors	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Andere Gründe	5 (0,5 %)	2 (0,4 %)	1 (1,1 %)

Quelle: (54)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

Die Tabelle 4-14 zeigt, dass sowohl die Patientencharakteristika als auch die medizinische Vorgeschichte in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar waren (Datenbasis: 1. Datenschnitt). Die Studienpopulation war im Mittel 73,8 (Enzalutamid) bzw. 72,9 Jahre (Vergleichsarm) alt. Der geringste Anteil an Patienten in beiden Behandlungsarmen kam aus Nordamerika (15,1 % versus 13,5 %). Die Hälfte der Patienten stammte aus Europa (49,1 % vs. 49,6 %). Die Gruppen im Enzalutamid-Arm und im ADT-Arm mit einem *Gleason Score* bei Diagnose von 5–7 (52,6 % [Enzalutamid] vs. 49,1 % [Vergleichsgruppe]) bzw. 8–10 (40,8 % [Enzalutamid] vs. 44,2 % [Vergleichsgruppe]) waren ungefähr gleich groß. 80,1 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe und 81,6 % in der Vergleichsgruppe hatten einen *ECOG-Performance-Status* von 0. Die PSA-Verdopplungszeit bei Studienbeginn betrug in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils circa 77 % der Patienten weniger als 6 Monate. Mit 79,5 % wiesen exakt gleich viele Patienten in beiden Behandlungsgruppen keine Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung auf. Die Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung war ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Mittelwert (SD) und Median lagen im Enzalutamid-Arm bei 99,1 Monaten (57,3) und 90,4 Monaten sowie im ADT-Arm bei 94,1 Monaten (56,7) und 86,8 Monaten. Eine ähnliche Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen ist ebenso hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Prostatakarzinombehandlungen sowie Hormontherapien festzustellen. Während nur wenige Patienten in beiden Behandlungsarmen keine (3,4 % [Enzalutamid] vs. 5,1 % [Vergleichsgruppe]) oder mehr als drei Prostatakarzinom-Behandlungen (10,4 % [Enzalutamid] vs. 14,7 % [Vergleichsgruppe]) aufwiesen, erhielt der Rest der Patienten jeweils eine, zwei und drei vorherige Behandlungen zu ungefähr gleichen Teilen. Eine ähnliche Verteilung war bei der Anzahl an vorherigen Hormontherapien zu beobachten. Beispielsweise erhielten in der Enzalutamid-Gruppe 339 Patienten (36,3 %) und in der ADT-Gruppe 151 Patienten (32,3 %) zwei vorherige Behandlungen. Die Anzahl an Patienten mit bzw. ohne Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom teilte sich annähernd gleichmäßig auf. Der Anteil an Patienten mit einer Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs lag im ADT-Arm bei 263 Patienten [56,2 %] im Vergleich zu 493 Patienten [52,8 %] in der Enzalutamid-Gruppe.

Eine Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zeigte sich darüber hinaus auch über die Subgruppen („Alter [< 75 vs. ≥ 75 Jahre]“, „Region [Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt]“ und „*Gleason Score* [≤ 7 vs. ≥ 8]“) hinweg (Tabelle 4-15 bis Tabelle 4-17). Das Durchschnittsalter der unter 75-jährigen Patienten lag in beiden Behandlungsgruppen im Mittel bei 68 Jahren. Der *Gleason Score* zum Zeitpunkt der Diagnose bei Patienten über 75 Jahren unterschied sich im Vergleichsarm geringfügig zu den Patienten unter 75 Jahren. So befand sich ein Anteil von 48,3 % der unter 75-Jährigen Patienten im Bereich von einem *Gleason Score* 8–10, bei den über 75-Jährigen lag dieser Anteil fast 10 % niedriger (38,8 %). Mit dem Alter der Patienten stieg auch die Wahrscheinlichkeit eine Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinoms und einen höheren ECOG-Performance-Status aufzuweisen. Im Vergleich zu Nordamerika und Europa war der Anteil an Patienten, welche sich bezüglich des *Gleason Scores* bei Diagnose im Bereich von 8–10 befanden in der Region „Rest der Welt“ am höchsten. Ebenso konnte auch eine geringfügig kürzere PSA-Verdopplungszeit für die Patienten in dieser Region festgestellt werden. In der Region Nordamerika verging in beiden

Behandlungsgruppen im Median eine längere Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (Nordamerika: 107,6 versus 97,7 Monate, Europa: 92,0 versus 90,6 Monate, Rest der Welt: 81,4 versus 79,5 Monate).

Die Patienten mit einem *Cross-over* waren im Median 74,0 Jahre alt und überwiegend weißer Herkunft (72,4 %). Weitere demographische Charakteristika können der Tabelle 4-18 entnommen werden.

Die Tabelle 4-22 gibt einen Überblick über die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.

Hinsichtlich der Behandlungsdauer ergaben sich zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes deutliche Unterschiede. Während die Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm im Median 33,9 Monate behandelt wurden, waren es im ADT-Arm lediglich mediane 14,2 Monate. Die 87 Patienten mit einem Behandlungswechsel zu Enzalutamid wiesen im Rahmen der *Open-Label*-Periode zum 3. Datenschnitt eine mediane Behandlungsdauer von 14,5 Monaten auf.

Die Beobachtungsdauern der Wirksamkeitsendpunkte zeigen ebenso Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. In Bezug auf das Gesamtüberleben wurden die Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm (42,3 Monate) im Vergleich zur Kontrollgruppe (38,7 Monate) im Median 3,6 Monate länger beobachtet. Auch die mediane Beobachtungszeit der Morbiditätsendpunkte war mit medianen 3,5 Monaten länger im Enzalutamid-Behandlungsarm (Median: 40,5 Monate) als im Vergleichsarm (Median: 37,0 Monate).

Die Sicherheitsendpunkte wurden bis zur *Follow-up*-Visite, 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation bzw. unmittelbar vor Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder *Cross-over* (sofern diese früher als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen wurde), registriert. Da die Patienten im Vergleichsarm zum einen deutlich früher aufgrund einer Krankheitsprogression die Studienmedikation abbrachen, sowie zum anderen im Enzalutamid-Behandlungsarm die *Open-Label*-Periode berücksichtigt wurde, unterscheidet sich die Beobachtungsdauer der Sicherheitsparameter zwischen den Behandlungsarmen mit medianen 18,9 Monaten deutlich. Der Enzalutamid-Arm wurde im Median [Minimum; Maximum] über 34,5 [0,7; 68,8] Monate, der Vergleichsarm über 15,6 [0,9; 62,8] Monate beobachtet. Betrachtet man sich die Beobachtungsdauer unter Berücksichtigung der Zensierung bei *Cross-Over*, so war der Unterschied in der Beobachtungsdauer mit medianen 19,8 Monaten geringfügig größer. Während die mediane Beobachtungsdauer im Enzalutamid-Behandlungsarm identisch war, lag diese im Vergleichsarm bei 14,7 Monaten.

Tabelle 4-22: Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Studienpopulation für die jeweiligen Endpunkte zum 3. Datenschnitt vom 15.10.2019 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten)

Studie **Gruppe**	**N**	**Enzalutamid + ADT[b]** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**	**N**	**ADT** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**	**N**	**ADT-Patienten mit Cross-over zu Enzalutamid + ADT[d]**
Behandlungsdauer[a]						
Safety-Population	930	33,9 33,4 (17,83) 0,2/68,8	465	14,2 15,8 (10,54) 0,1/51,3	87	14,5 13,2 (4,19) 0,4/18,8
Beobachtungsdauer						
Gesamtüberleben[e] – ITT-Population	933	42,3 41,4 (14,6) 0,7/69,0	468	38,7 38,8 (14,9) 3,7/69,8	–	–
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie/Chemotherapie[f] – ITT-Population	933	40,5 39,9 (14,8) 0,0/69,0	468	37,0 37,2 (15,2) 0,9/67,7	–	–
Sicherheitsperiode[g] – *Safety*-Population	930	34,5 33,8 (17,7) 0,7/68,8	465	15,6 19,6 (14,4) 0,9/62,8	–	–
Sicherheitsperiode[h] (Zensierung bei *Cross-over*) – *Safety*-Population	930	34,5 33,8 (17,7) 0,7/68,8	465	14,7 16,4 (10,7) 0,0/51,3	–	–

Quelle: (50, 55)

a: Die Behandlungsdauer war definiert als (Tag der letzten Dosis der Studienmedikation – Tag der ersten Dosis der Studienmedikation) geteilt durch 30,4375.

b: Patienten haben Enzalutamid während der doppel-blinden Behandlungsphase und *Open-Label*-Periode erhalten.

c: Patienten haben ADT während der doppel-blinden Behandlungsphase erhalten.

d: Patienten haben Enzalutamid während der *Open-Label*-Periode erhalten.

e: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder dem letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch am Leben war, je nachdem was zuerst eintrat.

f: Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Beurteilung.

g: Die Sicherheitsperiode war definiert als die Zeit von der ersten Dosierung bis zum Zeitpunkt der letzten Dosierung während der doppelblinden Behandlungsphase oder der *Open-Label*-Periode + 30 Tage oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen oder zytotoxischen Therapie, je nachdem was zuerst eintrat.

h: Die Sicherheitsperiode mit Zensierung für *Cross-over* Patienten ist identisch zur vollständigen Sicherheitsperiode, außer, dass die ADT-Patienten mit Wechsel zu Enzalutamid einen Datenschnitt bei erster Einnahme der Enzalutamid-Behandlung aufweisen.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Inwieweit die demografischen Daten und Charakteristika zu Beginn der PROSPER-Studie mit der nmCRPC-Hochrisikopopulation in Deutschland vergleichbar sind, ist nur bedingt zu beurteilen.

Es gibt keine Anhaltspunkte, warum sich die Patienten in Deutschland in ihren Charakteristika von der Studienpopulation unterscheiden sollten. Da auch Diagnosekriterien, Behandlungsleitlinien (56, 57, 15) sowie die verfügbaren Therapieoptionen in Deutschland mit den Ländern, aus denen Patienten in die Studie eingegangen waren, übereinstimmen, kann von einer hinreichenden Vergleichbarkeit des Versorgungskontextes und damit von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse ausgegangen werden. Dies wird durch den hohen Anteil aus in Europa rekrutierten Patienten (690 Patienten in insgesamt 116 Studienzentren) gestützt, welche einen Anteil von 49,3 % an der Studienpopulation ausmachen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PROSPER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie PROSPER fand die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 nach erfolgter *Screening*-Periode sowie nach Autorisierung des Randomisierungsformulars durch den medizinischen Monitor statt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch Mitteilung über die Zuweisung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe über ein *interactive voice/web recognition system* (IXRS) gewährleistet.

Alle Patienten, Prüfärzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung während der doppelblinden Behandlungsphase waren die Enzalutamid- und Placebo-Kapseln bezüglich ihres Aussehens und ihrer Verpackung identisch. Zudem wurden sie in gleicher Weise und Häufigkeit verabreicht.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Nach Erreichen des primären Zielkriteriums des MFS wurde die Verblindung der Studie aufgehoben und geeignete Patienten konnten die Studie im Rahmen einer *Open-Label*-Periode fortführen. Patienten, die nicht für die *Open-Label*-Periode geeignet waren (z. B. aufgrund von vorheriger Krankheitsprogression oder Initiierung einer neuen antineoplastischen Behandlung für das Prostatakarzinom), gingen in die Langzeit-Nachbeobachtung über. Ein *Cross-over* von Patienten im ADT- in den Enzalutamid-Behandlungsarm war mit 18,6 % vergleichsweise niedrig, da ein Großteil der Patienten im ADT-Arm bereits eine Krankheitsprogression erfuhr. Eine potentielle Verzerrung durch den Behandlungswechsel der Patienten vom ADT in den

Enzalutamid-Behandlungsarm wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da diese nicht gleichermaßen davon betroffen sind.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Studie	Gesamtüberleben	Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	UE	UE von besonderem Interesse	UE nach SOC und PT	Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE	Schwre (CTCAE Grad ≥ 3) UE	Schwerwiegende UE	Studienabbruch aufgrund von UE
PROSPER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Abkürzungen: PT: *Preferred Term*, SOC: *System Organ Class*, UE: Unerwünschtes Ereignis										

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben“ – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, wurden entweder zum letzten bekannten Zeitpunkt des Lebens oder zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Analyse zensiert. Patienten, für die nach Studienbeginn keine Informationen zum Überleben vorlagen, wurden zum Randomisierungsdatum zensiert. Der Überlebensstatus wurde nach Abbruch der Studienmedikation im Rahmen einer Langzeit-Nachbeobachtung, welche alle 16 Wochen stattfand, dokumentiert. Die Langzeit-Nachbeobachtung konnte über eine klinische Visite, einen Telefonkontakt, die Krankenakte sowie weiterem erfolgen. Die Erhebung innerhalb der *Open-Label*-Periode erfolgte analog. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der 3. Datenschnitt vom 15.10.2019, welcher die Studienvisiten unter verblindeter Behandlung einschließlich Sicherheits-Nachbeobachtung und Langzeit-Nachbeobachtung sowie die unverblindete Enzalutamid-Behandlungsphase einschließlich Sicherheits-Nachbeobachtung und Langzeit-Nachbeobachtung beinhaltete.
Abkürzungen: ITT: *Intention-to-Treat*	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja/nein[a]	ja	ja	ja	niedrig
a: Nach der doppelblinden Studienphase (bis zur Erreichung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben“) hatten die Patienten und Prüfärzte im Rahmen der *Open-label*-Periode Kenntnis von der Studienmedikation.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Mit Erreichen des primären Endpunktes MFS ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zudem zählt das „Gesamtüberleben“ aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch Patienten oder Prüfärzte erhoben werden kann.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Behandlungswechsel der Patienten aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann zu einer potentiellen Verzerrung führen. Hierdurch wird der wahre Effekt von Enzalutamid auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens tendenziell unterschätzt. Der Anteil an Patienten mit *Cross-over* ist durch die vorzeitige Krankheitsprogression der Patienten im ADT-Arm sowie einen häufigen vorherigen Therapiewechsel mit 18,6 % als vergleichsweise gering anzusehen. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde aufgrund des vergleichsweise geringen *Cross-over* Anteils daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (insgesamt 466 Todesfälle)							
PROSPER	933	288 (30,9)	67,0 [64,0; n. e.]	468	178 (38,0)	56,3 [54,4; 63,0]	0,73 [0,61; 0,88] p = 0,0011

Quelle: (2)
3. Datenschnitt vom 15.10.2019
a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ITT: *Intention-to-Treat;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

In der PROSPER-Studie starben zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes vom 15.10.2019, welcher nach 466 Todesfällen durchgeführt wurde, unter einer Enzalutamid-Therapie 30,9 % (288/933) der Patienten sowie 38,0 % (178/468) der Patienten in der Vergleichsgruppe. Das mediane „Gesamtüberleben“ betrug in der Enzalutamid-Gruppe 67,0 Monate (95 %-KI [64,0; n. e.]), während die Patienten in der Vergleichsgruppe im Median 56,3 Monate (95 %-KI [54,4; 63,0]) überlebten. Somit verlängerte eine Behandlung mit Enzalutamid das Gesamtüberleben im Median um 10,7 Monate. Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,73 (95 %-KI [0,61; 0,88], p = 0,0011) statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid. Demnach senkte Enzalutamid die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 27 % zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes. Der 3. Datenschnitt war somit der finale Datenschnitt in der Studie PROSPER.

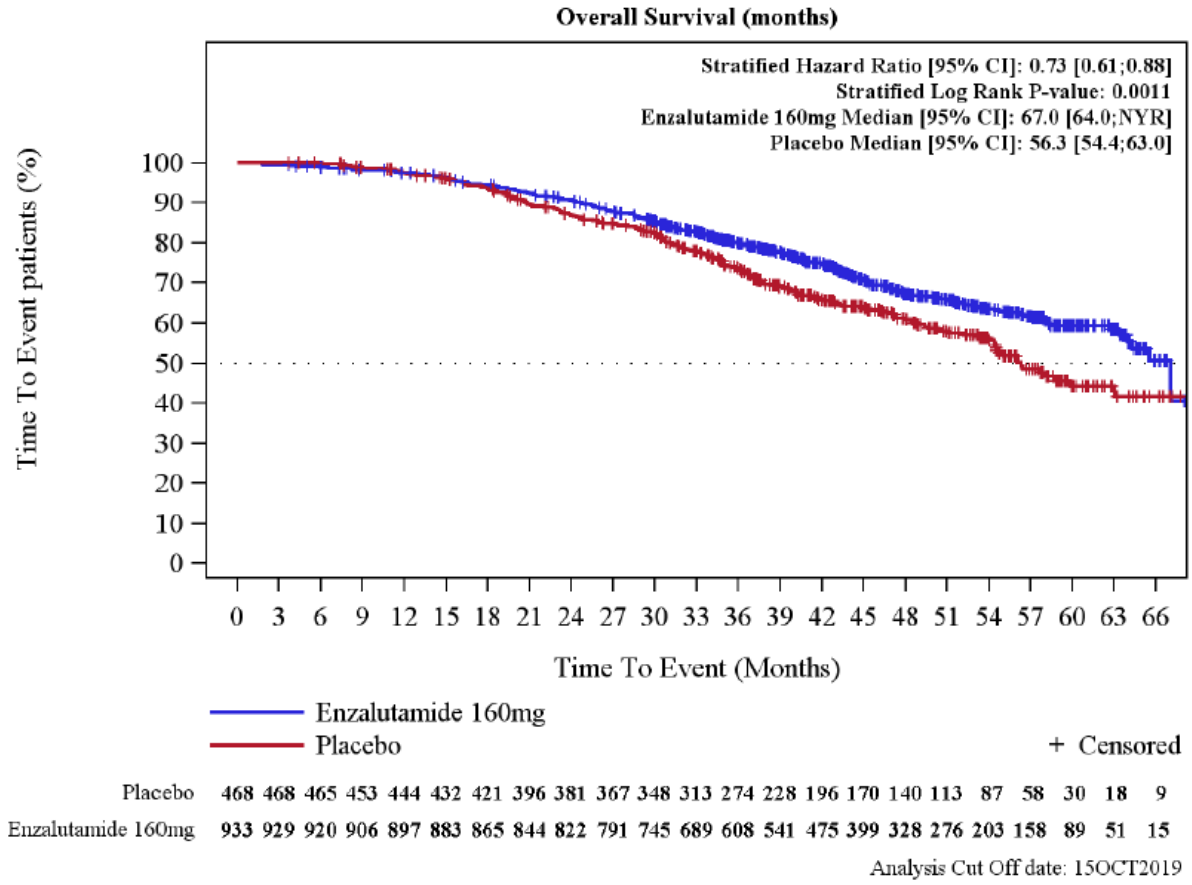

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben – 3. Datenschnitt (466 Todesfälle)“
Quelle: (58)

Im Rahmen der präspezifizierten Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse zum Gesamtüberleben für den Behandlungseffekt des *Cross-overs* mittels der RPSFTM-Methode adjustiert. Während das mediane Gesamtüberleben in der Enzalutamid-Behandlungsgruppe ebenfalls 67,0 Monate betrug, lag dieses mit 54,7 Monate in der ADT-Gruppe niedriger als in der Primäranalyse. Auf Basis der Adjustierung ergibt sich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 12,3 Monaten unter Enzalutamid. Der Unterschied war mit einer adjustierten *Hazard Ratio* von 0,68 (95 %-KI [0,56; 0,82], $p < 0,0001$) statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid, wodurch die Behandlung mit Enzalutamid die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 32 % senkte. Anhand der Sensitivitätsanalyse lässt sich schlussfolgern, dass der Behandlungseffekt von Enzalutamid unter Berücksichtigung der 87 Patienten mit einem *Cross-over* in der Primäranalyse unterschätzt zu sein scheint.

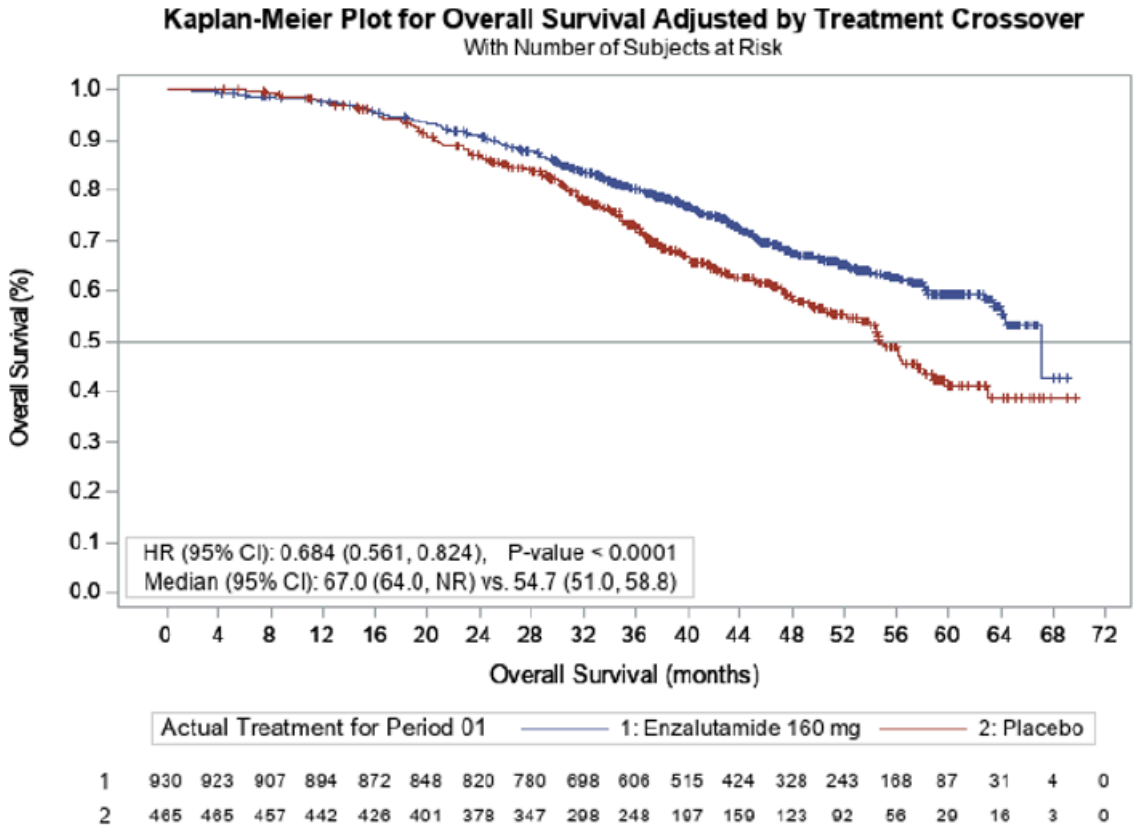

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben – 3. Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse – RPSFTM-Methode)“
Quelle: (52)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Patienten, welche keine neue antineoplastische Therapie zum Zeitpunkt der Analyse begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Zusätzlich zu der im statistischen Analyseplan *a priori* definierten Auswertung, wurde eine Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.4) unter Einbezug aufgetretener Todesfälle als zu zählendes Ereignis durchgeführt. Während der Studie wurde davon abgeraten allein bei einem PSA-Anstieg ohne den Nachweis einer radiographischen Progression einen Wechsel auf eine neue systemische antineoplastische Therapie zu vollziehen. Für die Bewertung der Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie wurden die im *Case Report Form* (CRF) erfassten Informationen zur Initiierung einer neuen Behandlung des Prostatakarzinoms nach Randomisierung genutzt. Alle Behandlungsmodalitäten, die ein Patient während der Studie erhalten hat, wurden in der Begleitmedikation des CRF erfasst. Da diese Klassifizierungen der Begleitmedikationen wesentlich für das Studienergebnis waren, wurden diese Begleitmedikationen vom medizinischen Studienmonitor unabhängig überprüft und beurteilt, ob diese einer neuen antineoplastischen Therapie zugeordnet werden konnten. Der Klassifizierungsprozess fand für den 1. Datenschnitt vor Aufhebung der Verblindung der Datenbank statt. Die vollständige Liste der Klassifikationen wurde vom medizinischen Studienmonitor unterschrieben und die Liste im Studienordner dokumentiert. Für den 3. Datenschnitt wurde die Klassifizierung der neuen antineoplastischen Therapien für das Prostatakarzinom auf Basis der unverblindeten Datenbank durchgeführt. Im Rahmen des 3. Datenschnittes wurde die Zuordnung folgender Wirkstoffe angepasst, da sich diese nicht auf den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie bezogen: • Die Verabreichung von GnRH-Analoga war als begleitende konventionelle ADT Grundvoraussetzung in der Studie PROSPER. Ein Wechsel auf ein anderes GnRH-Analogon, z. B. aufgrund von Patientenwunsch oder Therapietreue des Patienten, wurde nicht als „neue“ Therapie für das Prostatakarzinom gewertet; • Denosumab war in der Studie PROSPER zur Prävention oder Behandlung der Osteoporose erlaubt, wenn Denosumab vier Wochen vor Studieneinschluss mit einer konstanten Dosierung verabreicht wurde. Weiterhin durfte Denosumab nicht vor dem Auftreten von Knochenmetastasen verabreicht werden; Sofern die Behandlung von Denosumab im Rahmen der Osteoporose-Behandlung erfolgte, wurde diese nicht als neue Therapie für das Prostatakarzinom gewertet. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der 3. Datenschnitt vom 15.10.2019, welcher die Studienvisiten unter verblindeter Behandlung einschließlich Sicherheits-Nachbeobachtung und Langzeit-

	Nachbeobachtung sowie die unverblindete Enzalutamid-Behandlungsphase einschließlich Sicherheits-Nachbeobachtung und Langzeit-Nachbeobachtung beinhaltete. Darüber hinaus werden die in den Behandlungsarmen verabreichten nachfolgenden antineoplastischen Therapien tabellarisch gegenübergestellt.
Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; ITT: *Intention-to-Treat*	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja/nein[a]	ja	ja	ja	niedrig
a: Nach der doppelblinden Studienphase (bis zur Erreichung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben“) hatten die Patienten und Prüfärzte im Rahmen der *Open-label*-Periode Kenntnis von der Studienmedikation.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Mit Erreichen des primären Endpunktes MFS ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.

Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie							
PROSPER	933	320 (34,3)	66,7 [56,4; n. e.]	468	313 (66,9)	19,1 [17,4; 22,1]	0,30 [0,25; 0,35] p < 0,0001
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich aufgetretener Todesfälle							
PROSPER	933	335 (35,9)	61,5 [55,7; n. e.]	468	318 (67,9)	19,0 [17,3; 21,0]	0,30 [0,26; 0,35] p < 0,0001

Quelle: (2)
3. Datenschnitt vom 15.10.2019
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ITT: *Intention-to-Treat;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Enzalutamid. Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ betrug dabei 66,7 Monate (95 %-KI [56,4; n. e.]) und war damit mehr als dreimal so lang wie in der Vergleichsgruppe (19,1 Monate; 95 %-KI [17,4; 22,1]). Die Patienten unter einer Behandlung mit Enzalutamid wiesen im Vergleich zur Vergleichsgruppe eine um 70 % reduzierte Wahrscheinlichkeit auf im Untersuchungszeitraum eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen (HR: 0,30 (95 %-KI [0,25; 0,35]), p < 0,0001).

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse (einschließlich der bis zur Analyse aufgetretenen Todesfälle) konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid beobachtet und das Ergebnis der Primäranalyse bestätigt werden. Da der Sensitivitätsanalyse vergleichbar viele Todesfälle derjenigen Patienten bis zum Datenschnitt zugerechnet wurden (Enzalutamid: 15 Patienten [1,6 %] vs. Vergleichsgruppe: 5 Patienten [1,0 %]), die zuvor keine

antineoplastische Therapie erhalten haben, ergeben sich nur minimale Abweichungen zur Primäranalyse (HR: 0,30 (95 %-KI [0,26; 0,35]), p < 0,0001).

Wie der Tabelle 4-31 entnommen werden kann, wurden für die Intervention Enzalutamid (Docetaxel: 12,6 %) und die Vergleichsgruppe (Abirateronacetat: 23,0 %) als häufigste erste nachfolgende antineoplastische Therapie unterschiedliche Wirkstoffe verabreicht. Darauf folgte in der Enzalutamid-Gruppe der endokrine Wirkstoff Abirateronacetat (9,7 %) und die Gabe von Antiandrogenen (3,0 %). In der Vergleichsgruppe wurde als zweithäufigste nachfolgende antineoplastische Therapie Docetaxel verabreicht (13,5 %).

Auch bei Betrachtung aller nachfolgenden antineoplastischen Therapien der Studienmedikation (siehe Tabelle 4-32) lässt sich erkennen, dass insgesamt die endokrinen Therapien und antineoplastischen Arzneimittel den höchsten Anteil an post-Progressionstherapien ausmachen.

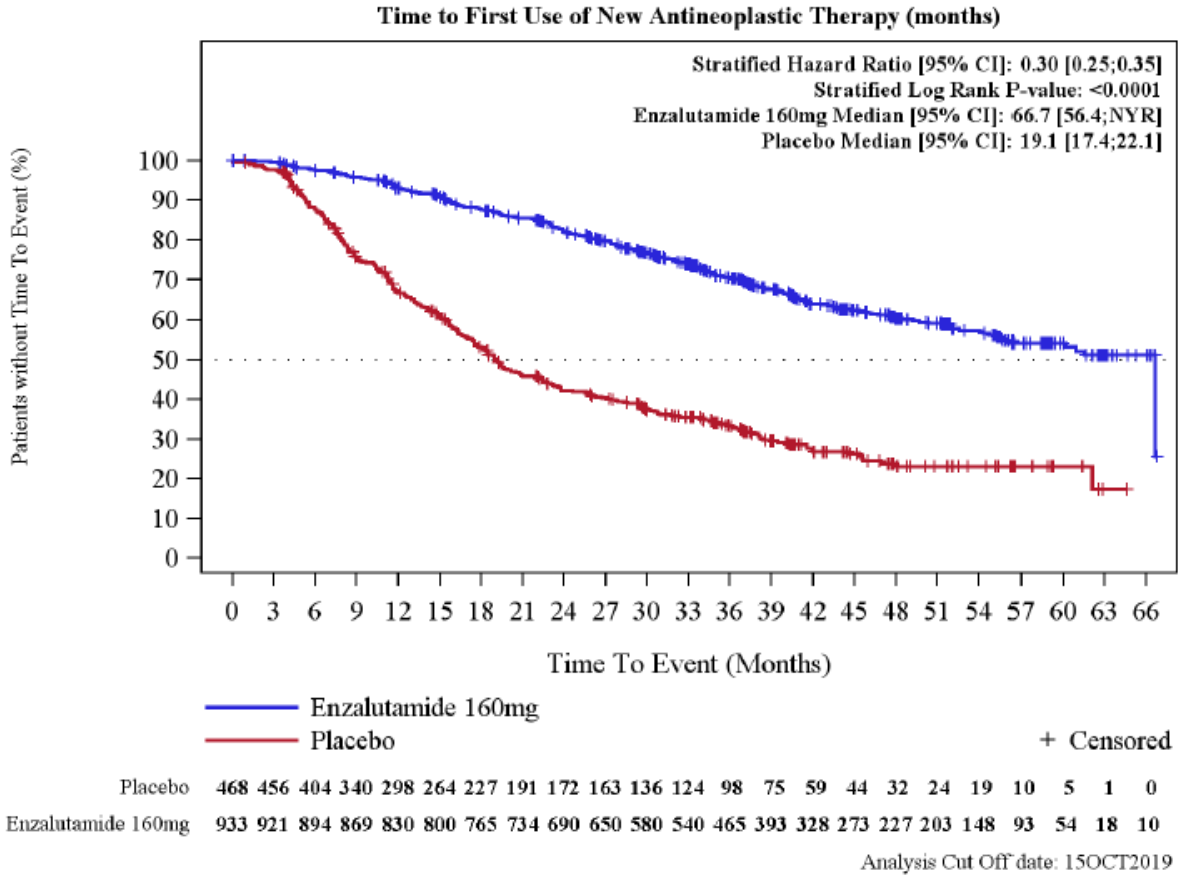

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

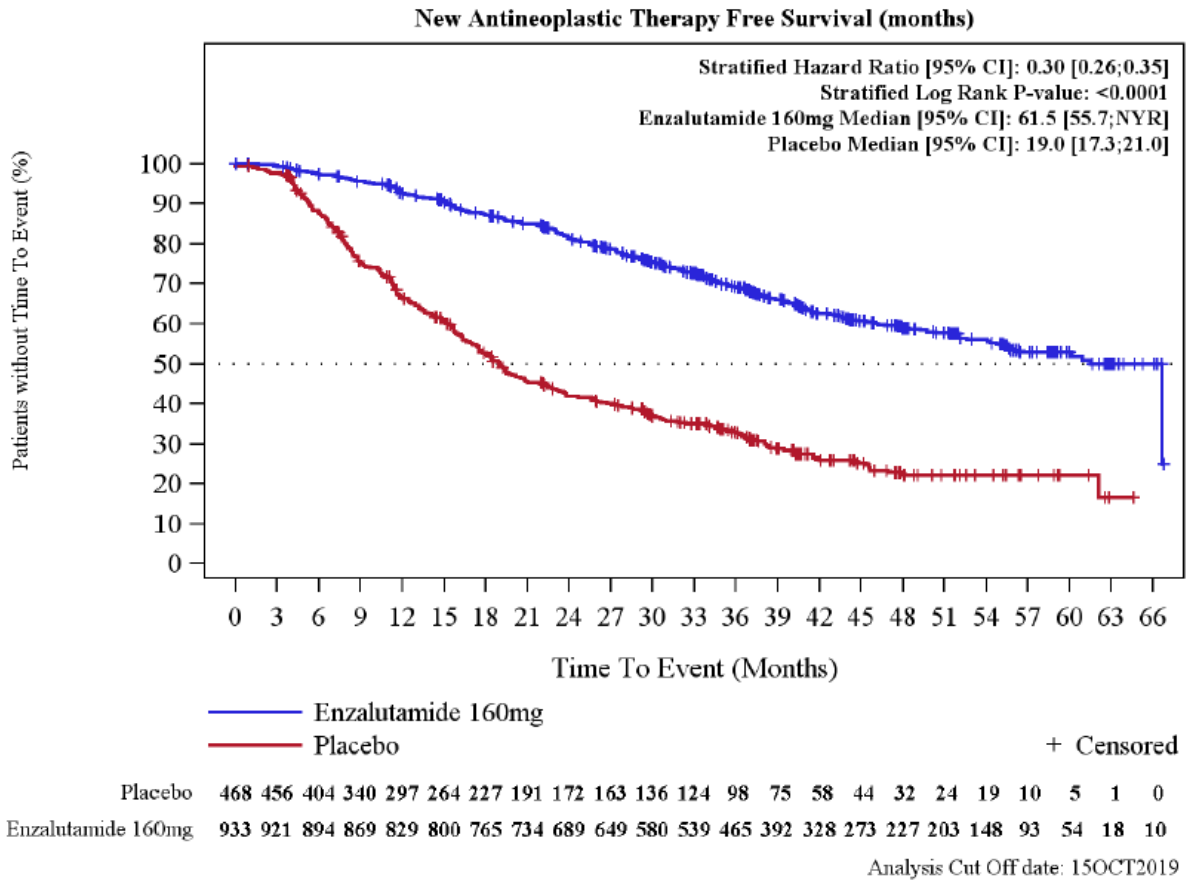

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich der aufgetretenen Todesfälle“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

Tabelle 4-31: Auflistung der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie nach Abbruch der Studienmedikation, welche mehr als 1 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm erhalten haben – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population)

Antineoplastische Therapien	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Anzahl Patienten mit mindestens einer antineoplastischen Therapie	318 (34,2 %)	308 (66,2 %)	4 (4,6 %)
Endokrine Therapie (ATC: L02)	147 (15,8 %)	205 (44,1 %)	1 (1,1 %)
Abirateron	90 (9,7 %)	107 (23,0 %)	0 (0,0 %)
Anti-Androgene	28 (3,0 %)	56 (12,0 %)	1 (1,1 %)
Bicalutamid	23 (2,5 %)	32 (6,9 %)	0 (0,0 %)
Flutamid	2 (0,2 %)	5 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Antineoplastische Mittel (ATC: L01)	131 (14,1 %)	68 (14,6 %)	1 (1,1 %)
Docetaxel	117 (12,6 %)	63 (13,5 %)	1 (1,1 %)
Kortikosteroide für die systemische Gabe (ATC: H02)	58 (6,2 %)	55 (11,8 %)	0 (0,0 %)
Prednison	35 (3,8 %)	35 (7,5 %)	0 (0,0 %)
Prednisolon	11 (1,2 %)	14 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Dexamethason	13 (1,4 %)	6 (1,3 %)	0 (0,0 %)
Medikamente für Knochenerkrankungen (ATC: M05)	13 (1,4 %)	15 (3,2 %)	0 (0,0 %)
Denosumab	9 (1,0 %)	9 (1,9 %)	0 (0,0 %)
Zolendronsäure	4 (0,4 %)	6 (1,3 %)	0 (0,0 %)
Immunstimulantien (ATC: L03)	6 (0,6 %)	7 (1,5 %)	2 (2,3 %)
Sipuleucel-T	6 (0,6 %)	6 (1,3 %)	2 (2,3 %)

Quelle: (50)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

Tabelle 4-32: Auflistung der antineoplastischen Therapien, welche mehr als 5 % der Patienten des jeweiligen Arms während der Behandlung erhielten – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population)

Antineoplastische Therapien	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Anzahl der Patienten mit mindestens einer antineoplastischen Therapie	318 (34,2 %)	308 (66,2 %)	4 (4,6 %)
Antineoplastisches Arzneimittel	207 (22,3 %)	152 (32,7 %)	1 (1,1 %)
Docetaxel	188 (20,2 %)	143 (30,8 %)	1 (1,1 %)
Cabazitaxel	46 (4,9 %)	49 (10,5 %)	0 (0,0 %)
Kortikosteroide (systemische Gabe)	79 (8,5 %)	81 (17,4 %)	0 (0,0 %)
Prednison	48 (5,2 %)	50 (10,8 %)	0 (0,0 %)
Prednisolon	15 (1,6 %)	25 (5,4 %)	0 (0,0 %)
Medikamente für Knochenerkrankungen	41 (4,4 %)	57 (12,3 %)	0 (0,0 %)
Denosumab	28 (3,0 %)	29 (6,2 %)	0 (0,0 %)
Zolendronsäure	15 (1,6 %)	28 (6,0 %)	0 (0,0 %)
Endokrine Therapie	202 (21,7 %)	271 (58,3 %)	2 (2,3 %)
Abirateron	152 (16,3 %)	178 (38,3 %)	1 (1,1 %)
Anti-Androgene	45 (4,8 %)	108 (23,2 %)	1 (1,1 %)
Bicalutamid	30 (3,2 %)	44 (9,5 %)	0 (0,0 %)

Quelle: (50)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Patienten, welche keine zytotoxische Chemotherapie zum Zeitpunkt der Analyse begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Zusätzlich zu der im statistischen Analyseplan *a priori* definierten Auswertung, wurde eine Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.4) unter Einbezug aufgetretener Todesfälle als zu zählendes Ereignis durchgeführt. Für die Bewertung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie wurden die im *Case Report Form* (CRF) erfassten Informationen zur Initiierung einer neuen Behandlung des Prostatakarzinoms nach Randomisierung genutzt. Alle Behandlungsmodalitäten, die ein Patient während der Studie erhalten hat, wurden in der Begleitmedikation des CRF erfasst. Da diese Klassifizierungen der Begleitmedikationen wesentlich für das Studienergebnis waren, wurden diese Begleitmedikationen vom medizinischen Studienmonitor unabhängig gereviewt und beurteilt, ob diese einer zytotoxischen Chemotherapie zugeordnet werden konnten. Der Klassifizierungsprozess fand für den 1. Datenschnitt vor Aufhebung der Verblindung der Datenbank statt. Die vollständige Liste der Klassifikationen wurde vom medizinischen Studienmonitor unterschrieben und die Liste im Studienordner dokumentiert. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der 3. Datenschnitt vom 15.10.2019, welcher die Studienvisiten unter verblindeter Behandlung einschließlich Sicherheits-Nachbeobachtung und Langzeit-Nachbeobachtung sowie die unverblindete Enzalutamid-Behandlungsphase einschließlich Sicherheits-Nachbeobachtung und Langzeit-Nachbeobachtung beinhaltete. Darüber hinaus werden die in den Behandlungsarmen verabreichten nachfolgenden zytotoxischen Chemotherapien tabellarisch gegenübergestellt.

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; ITT: *Intention-to-Treat*

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja/nein[a]	ja	ja	ja	niedrig

a: Nach der doppelblinden Studienphase (bis zur Erreichung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben“) hatten die Patienten und Prüfärzte im Rahmen der *Open-label*-Periode Kenntnis von der Studienmedikation.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Mit Erreichen des primären Endpunktes MFS ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.

Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie							
PROSPER	933	209 (22,4)	n. e. [66,0; n. e.]	468	155 (33,1)	n. e. [54,9; n. e.]	0,54 [0,44; 0,67] p < 0,0001
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse „Chemotherapie-freies Überleben (einschließlich der aufgetretenen Todesfälle)“							
PROSPER	933	372 (39,9)	58,3 [52,6; 66,0]	468	242 (51,7)	41,6 [37,3; 46,4]	0,62 [0,52; 0,72] p < 0,0001

Quelle: (2)
3. Datenschnitt vom 15.10.2019
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ITT: *Intention-to-Treat;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie wurde im Rahmen des 3. Datenschnittes weder im Enzalutamid-Arm (95 %-KI: [66,0; n. e.]) noch im Vergleichsarm (95 %-KI: [54,9; n. e.]) erreicht. Insgesamt erhielten 22,4 % (209/933) der Patienten unter Enzalutamid und 33,1 % (155/468) der Patienten in der Vergleichsgruppe eine zytotoxische Chemotherapie. Eine Behandlung mit Enzalutamid senkte die Wahrscheinlichkeit für den Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie um 46 % gegenüber der Vergleichsgruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (HR: 0,54 (95 %-KI [0,44; 0,67]), p < 0,0001).

Auch unter Einbeziehung der aufgetretenen Todesfälle (Sensitivitätsanalyse) war der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,62 (95 %-KI [0,52; 0,72]), p < 0,0001). Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ betrug dabei 58,3 Monate (95 %-KI [52,6; 66,0]) und war damit circa 16 Monate länger als in der Vergleichsgruppe (41,6 Monate; 95 %-KI [37,3; 46,4]).

Wie der nachfolgenden Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37 entnommen werden kann, wurde den Patienten in der Enzalutamid-Gruppe sowie in der Vergleichsgruppe fast ausschließlich Docetaxel als erste zytotoxische Chemotherapie verabreicht. Das Taxan Docetaxel besitzt einen Anteil von 85,8 % (Enzalutamid-Arm) bzw. 90,9 % (Vergleichsgruppe) unter allen zytotoxischen Chemotherapien.

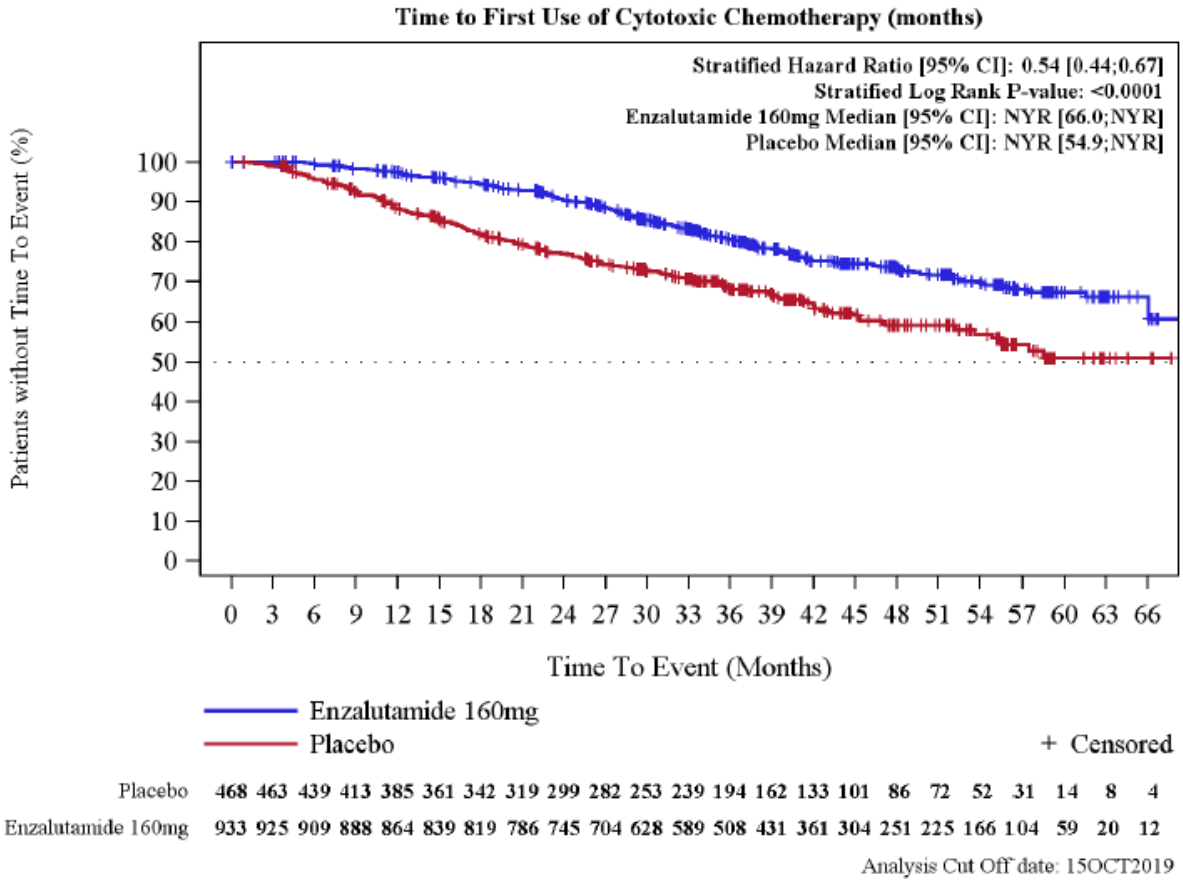

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

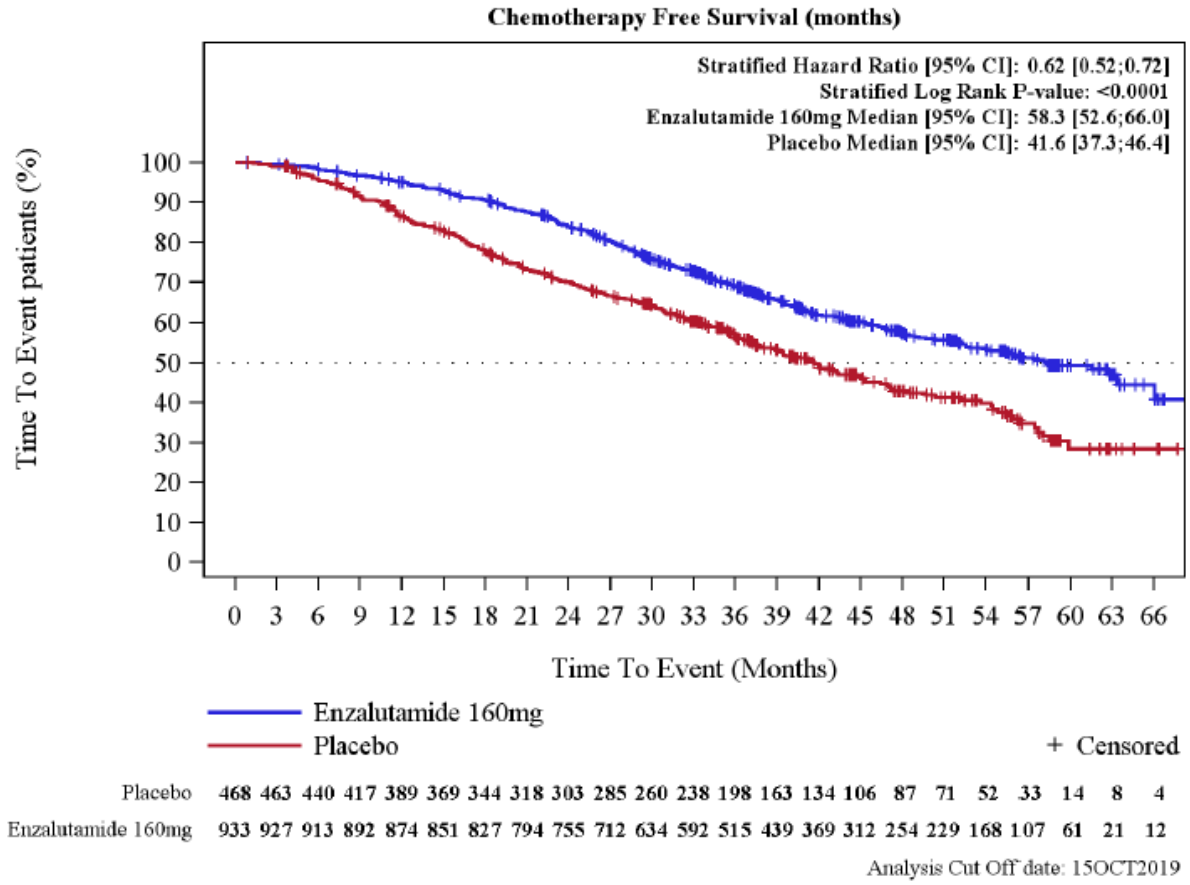

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben (einschließlich der aufgetretenen Todesfälle)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

Tabelle 4-36: Auflistung der ersten nachfolgenden zytotoxischen Chemotherapie nach Abbruch der Studienmedikation – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population)

ATC	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Anzahl Patienten mit mindestens einer zytotoxischen Chemotherapie	215 (23,1 %)	155 (33,3 %)	1 (1,1 %)
Antineoplastische Mittel (ATC: L01)	212 (22,8 %)	154 (33,1 %)	1 (1,1 %)
Docetaxel	182 (19,6 %)	140 (30,1 %)	1 (1,1 %)
Estramustin	6 (0,6 %)	3 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Antineoplastische Wirkstoffe	6 (0,6 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Fluorouracil	5 (0,5 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Capecitabin	5 (0,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Cyclophosphamid	3 (0,3 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Carboplatin	2 (0,2 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Cabazitaxel	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Etoposid	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Azacitidin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Bendamustin	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Epirubicin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Gemcitabin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hydroxycarbamid	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Mitoxantron	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Paclitaxel	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Vinorelbin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Immunstimulantien (ATC: L03)	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Ubenimex	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Immunsuppressiva (ATC: L04)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Thalidomid	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Antiinflammatorische und antirheumatische Substanzen (ATC: M01)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Methotrexat	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

ATC	Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)	ADT[b] N = 465	ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87
Quelle: (50) a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode) b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase) c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode) Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung			

Tabelle 4-37: Auflistung jeglicher nachfolgenden zytotoxischen Chemotherapie nach Abbruch der Studienmedikation – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population)

ATC	Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)	ADT[b] N = 465	ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87
Anzahl Patienten mit mindestens einer zytotoxischen Chemotherapie	215 (23,1 %)	155 (33,3 %)	1 (1,1 %)
Antineoplastische Mittel (ATC: L01)	213 (22,9 %)	154 (33,1 %)	1 (1,1 %)
Docetaxel	188 (20,2 %)	143 (30,8 %)	1 (1,1 %)
Cabazitaxel	46 (4,9 %)	49 (10,5 %)	0 (0,0 %)
Carboplatin	11 (1,2 %)	9 (1,9 %)	0 (0,0 %)
Cyclophosphamid	11 (1,2 %)	8 (1,7 %)	0 (0,0 %)
Estramustin	11 (1,2 %)	7 (1,5 %)	0 (0,0 %)
Antineoplastische Substanzen	8 (0,9 %)	3 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Mitoxantron	4 (0,4 %)	4 (0,9 %)	0 (0,0 %)
Etoposid	2 (0,2 %)	4 (0,9 %)	0 (0,0 %)
Fluorouracil	5 (0,5 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Capecitabin	5 (0,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Vinorelbin	3 (0,3 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Azacitidin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Bendamustin	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Epirubicin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Gemcitabin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

ATC	Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)	ADT[b] N = 465	ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87
Hydroxycarbamid	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Paclitaxel	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Kortikosteroide für den systemischen Gebrauch (ATC: H02)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Dexamethason	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Immunstimulantien (ATC: L03)	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Ubenimex	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Immunsuppressiva (ATC: L04)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Thalidomid	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Antiinflammatorische und antirheumatische Substanzen (ATC: M01)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Methotrexat	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Quelle: (50)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Ein „Unerwünschtes Ereignis“ (UE) war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich klinisch signifikanter Laborbefunde), Symptom oder jede Erkrankung die temporär mit dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert wurde, unabhängig davon, ob das Auftreten des unerwünschten Ereignisses mit dem medizinischen Produkt in Zusammenhang stand oder nicht. Ein *Treatment-Emergent* UE war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, dass vom Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation + 30 Tage (oder der Tag vor Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie bzw. des *Cross-overs* für ADT-Patienten, je nachdem was vorher eintrat) auftrat oder sich hinsichtlich des Schweregrads verschlechterte. Alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig davon, ob diese mit der Studienmedikation im Zusammenhang standen, wurden im *Case Report Form* (CRF) und in der Patientenakte dokumentiert. Die Erfassung der nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse begann mit dem Zeitpunkt der Einnahme der ersten Studienmedikation und wurde bis zur Visite der Sicherheits-Nachbeobachtung fortgesetzt. Ein nicht-schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches bereits in der *Screening*-Periode auftrat, wurde in der medizinischen Vorgeschichte des CRF sowie in der Patientenakte erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Studie aufgetreten sind, mussten in geeigneten Zeitintervallen bis zur Behebung, bis zu Stabilisierung des Ereignisses, bis zum Erreichen eines neuen Ausgangswertes, oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Behandlung nachbeobachtet werden (alle Resultate der Nachbeobachtung mussten dem Sponsor oder Bevollmächtigten berichtet werden). Wurde aus einem nicht-schwerwiegendem Ereignis ein schwerwiegendes, oder erfuhr der Patient ein neues schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, teilte der Prüfarzt diese Informationen der Sponsor´s *Safety* innerhalb von 24 Stunden mit. Alle unerwünschten Ereignisse wurden zu *Preferred Terms* (PT) und Systemorganklassen (SOC) unter Verwendung des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 16.1 kodiert. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Neben der Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses wird zusätzlich eine progressionsbereinigte Analyse dargestellt. Hinsichtlich der progressionsbereinigten Auswertung wurde die folgende SOC und die folgenden PTs einer Krankheitsprogression zugeordnet: • Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) o Lymphangiosis carcinomatosa (PT) o Bösartige Neubildung (PT) o Knochenmetastasen (PT) o Metastasen im Zentralnervensystem (PT) o Metastasen im Becken (PT) o Wirbelsäulenmetastasen (PT)

- Hodenmetastasen (PT)
- Bauchfellmetastasen (PT)
- Lungenmetastasen (PT)
- Metastasenschmerz (PT)
- Prostatametastasen (PT)
- Neubildung der Prostata (PT)
- Prostatakarzinom (PT)
- Prostatakarzinom mit Metastasen (PT)
- Prostatakarzinom Rezidiv (PT)
- Prostatakarzinom Stadium I (PT)
- Prostatakarzinom Stadium II (PT)
- Prostatakarzinom Stadium III (PT)
- Prostatakarzinom Stadium IV (PT)
- Prostataadenom (PT)
- Tumor-bedingtes Fieber (PT)
- Tumorschmerzen (PT)
- Tumorthrombose (PT)

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population. Ergänzend sind die Inzidenzen der drei Behandlungsarme (Enzalutamid, ADT, *Cross-over*-Patienten) dargestellt.

Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 15.10.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode (Enzalutamid) bzw. in der doppelblinden Behandlungsphase (ADT) mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja/nein	ja	ja	ja	niedrig

a: Nach der doppelblinden Studienphase (bis zur Erreichung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben“) hatten die Patienten und Prüfärzte im Rahmen der *Open-label*-Periode Kenntnis von der Studienmedikation.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten

Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Unerwünschte Ereignisse							
PROSPER	930	876 (94,2)	1,0 [0,9; 1,2]	465	380 (81,7)	2,8 [1,8; 3,5]	1,28 [1,13; 1,44] p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt							
PROSPER	930	873 (93,9)	1,0 [0,9; 1,3]	465	379 (81,5)	2,8 [1,9; 3,5]	1,28 [1,13; 1,44] p < 0,0001

Quelle: (3)
3. Datenschnitt vom 15.10.2019
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Insgesamt erlitten 94,2 % (876/930) in der Enzalutamid-Gruppe sowie 81,7 % (380/465) in der Vergleichsgruppe ein unerwünschtes Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses betrug 1,0 Monate (95 %-KI [0,9; 1,2]) unter der Behandlung mit Enzalutamid und 2,8 Monate (95 %-KI [1,8; 3,5]) in der Vergleichsgruppe. Das entspricht einem Unterschied von 1,8 Monaten bei einer *Hazard Ratio* von 1,28 (95 %-KI [1,13; 1,44], p < 0,0001). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid. Da der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ auch Laborparameter umfasst, wird dieser nur ergänzend dargestellt.

Auch in der progressionsbereinigten Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen blieb der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Enzalutamid erhalten (HR: 1,28 (95 %-KI [1,13; 1,44]), p < 0,0001).

Die aufgetretenen Inzidenzen an unerwünschten Ereignissen in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-41 entnommen werden.

Tabelle 4-41: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Unerwünschte Ereignisse	876 (94,2 %)	380 (81,7 %)	62 (71,3 %)
Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse	873 (93,9 %)	379 (81,5 %)	62 (71,3 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

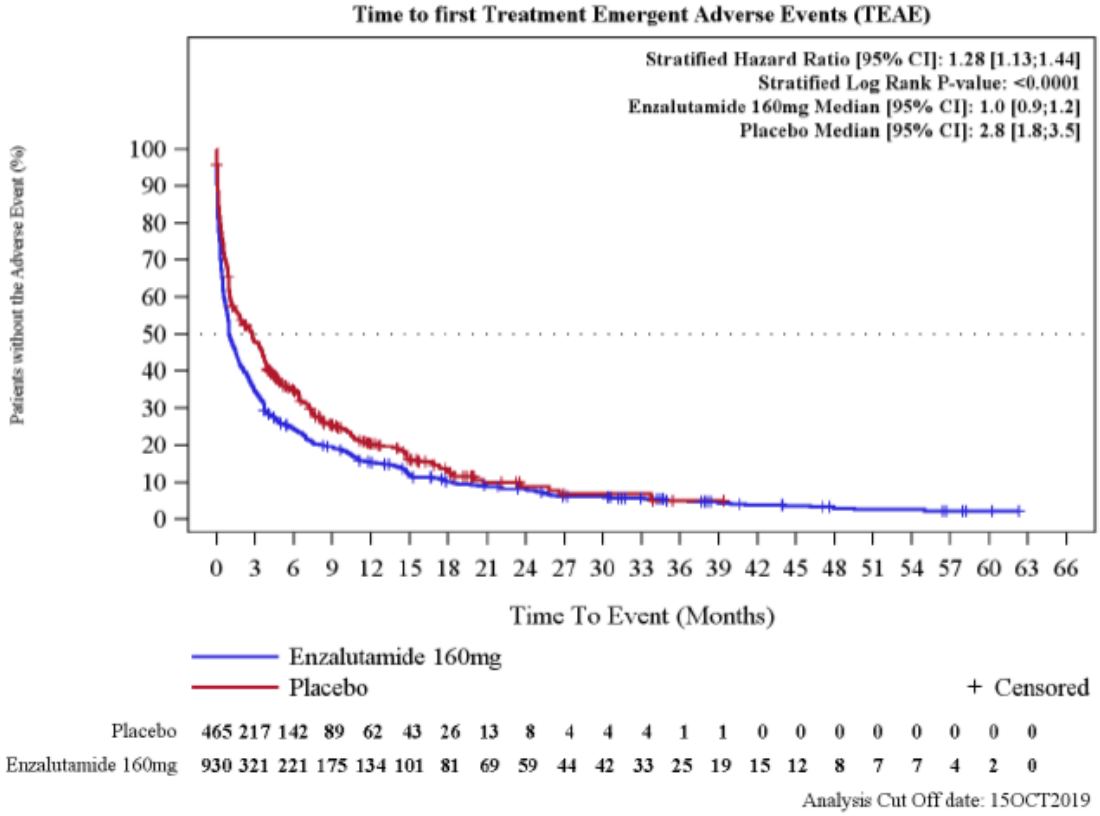

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

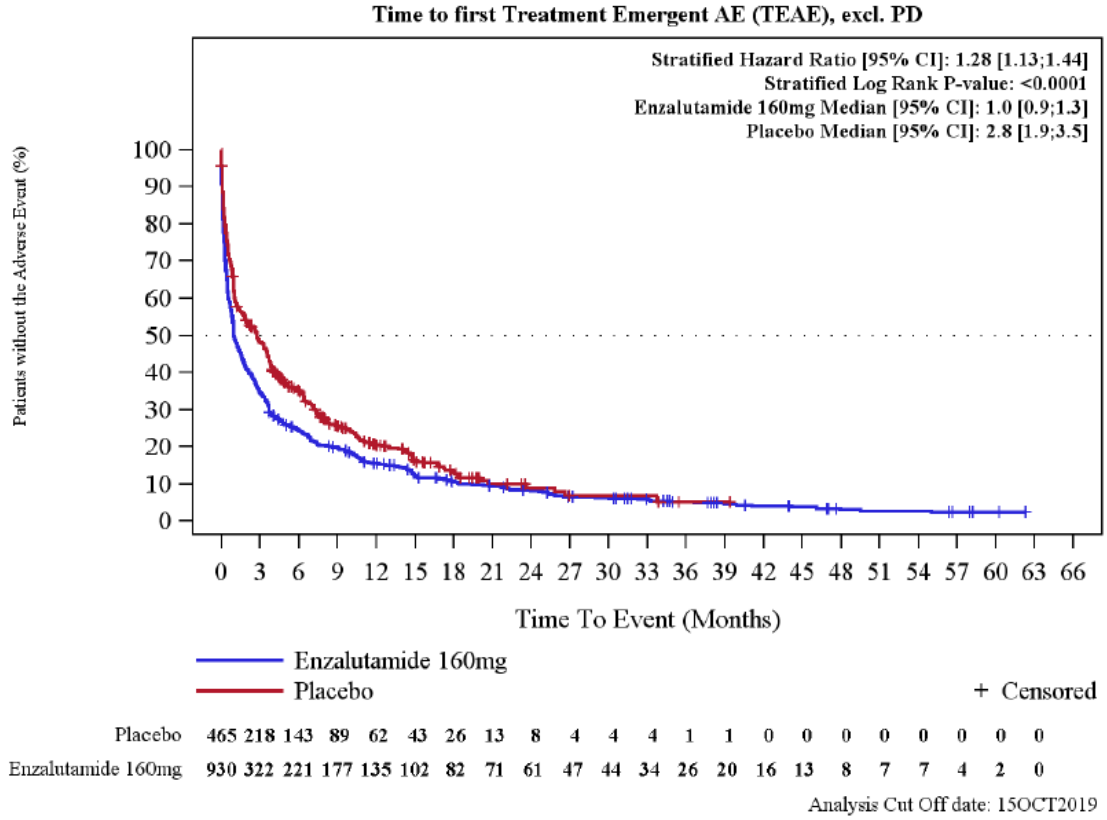

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben, definiert. Die folgenden UEBI waren im statistischen Analyseplan *a priori* definiert und wurden wie folgt operationalisiert: • Konvulsionen o *Narrow SMQ of „convulsions“* • Neutropenie o PT: „*neutrophil count decreased, neutropenia, white blood cell count decreased, leukopenia, agranulocytosis, cyclic neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, neutrophil percentage decreased, band neutrophil count decreased, band neutrophil percentage decreased, and idiopathic neutropenia*” • Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen o Alle PTs in MedDRA *High Level Group Term* „*mental impairment disorders*” • Hypertonie o *Narrow SMQ of „hypertension“* • Leberfunktionsstörung o *„Narrow SMQ of „hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage related conditions”; narrow SMQ of „hepatitis, non-infectious”; and narrow SMQ of „liver related investigations, signs and symptoms”* • Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse o *Narrow SMQs of „myocardial infarction”, „haemorrhagic cerebrovascular conditions”, and „ischemic cerebrovascular conditions”, and „heart failure”* • Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) o *Narrow SMQ of „noninfectious encephalopathy/delirium*” Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population. Ergänzend sind die Inzidenzen der drei Behandlungsarme (Enzalutamid, ADT, *Cross-over*-Patienten) dargestellt. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 15.10.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode (Enzalutamid) bzw. in der doppelblinden Behandlungsphase (ADT) mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
Abkürzungen: PT: *Preferred Term*; UE: Unerwünschtes Ereignis; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; SMQ: *Standardised MedDRA Queries*; SOC: Systemorganklasse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja/nein[a]	ja	ja	ja	niedrig

a: Nach der doppelblinden Studienphase (bis zur Erreichung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben“) hatten die Patienten und Prüfärzte im Rahmen der *Open-label*-Periode Kenntnis von der Studienmedikation.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Mit Erreichen des primären Endpunktes MFS ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse

zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
UEBI – Konvulsionen							
Gesamt	930	3 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,2248
nicht schwer	930	1 (0,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,4860
schwer	930	2 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,3202
schwerwiegend	930	3 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,2248

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht bestimmbar; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse – Konvulsionen traten insgesamt lediglich drei Ereignisse in der Enzalutamid-Gruppe und keines in der Vergleichsgruppe auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (HR: > 100 (95 %-KI [0,00; n. b.]), p = 0,2248). Auch bei differenzierter Betrachtung nach Schweregrad ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die aufgetretenen Inzidenzen an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-45 entnommen werden.

Tabelle 4-45: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt **UEBI – Konvulsionen**	**Enzalutamid + ADT[a]** **(N = 930)**	**ADT[b]** **N = 465**	**ADT →** **Enzalutamid + ADT** **(*Cross-over* Patienten)[c]** **N = 87**
Gesamt	3 (0,3 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1%)
nicht schwer	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1%)
schwer	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
schwerwiegend	3 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

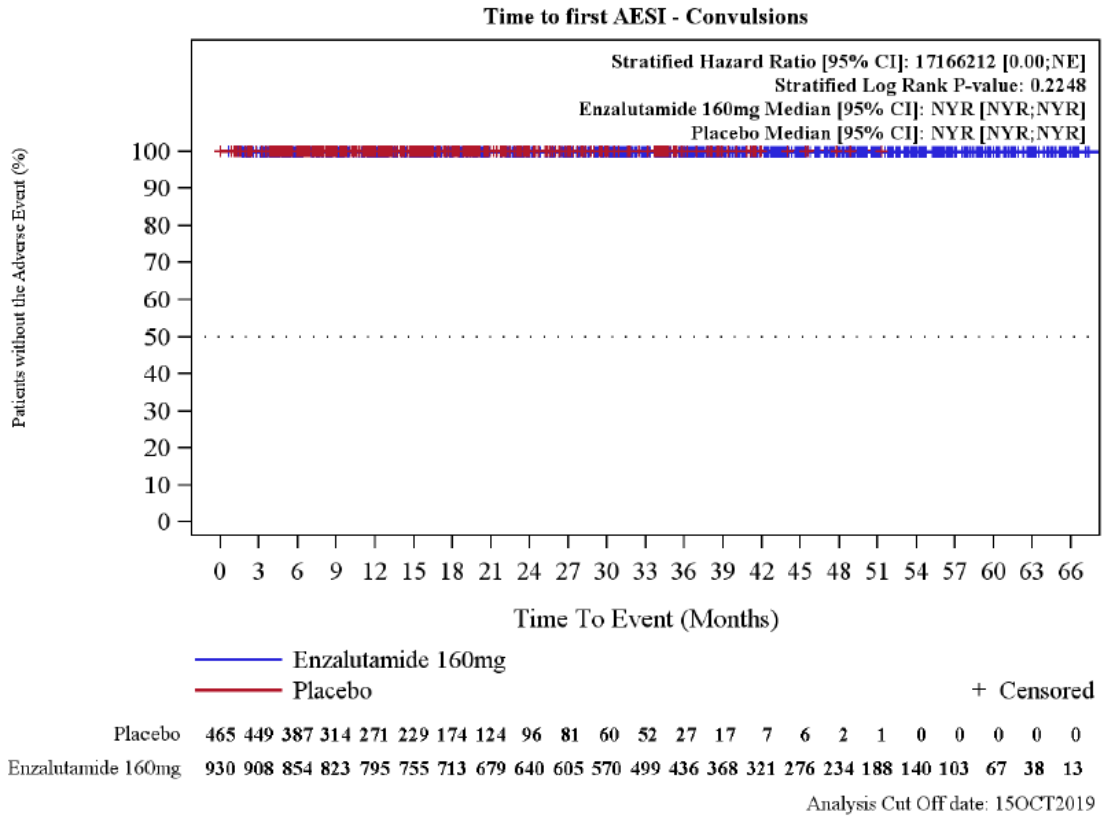

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

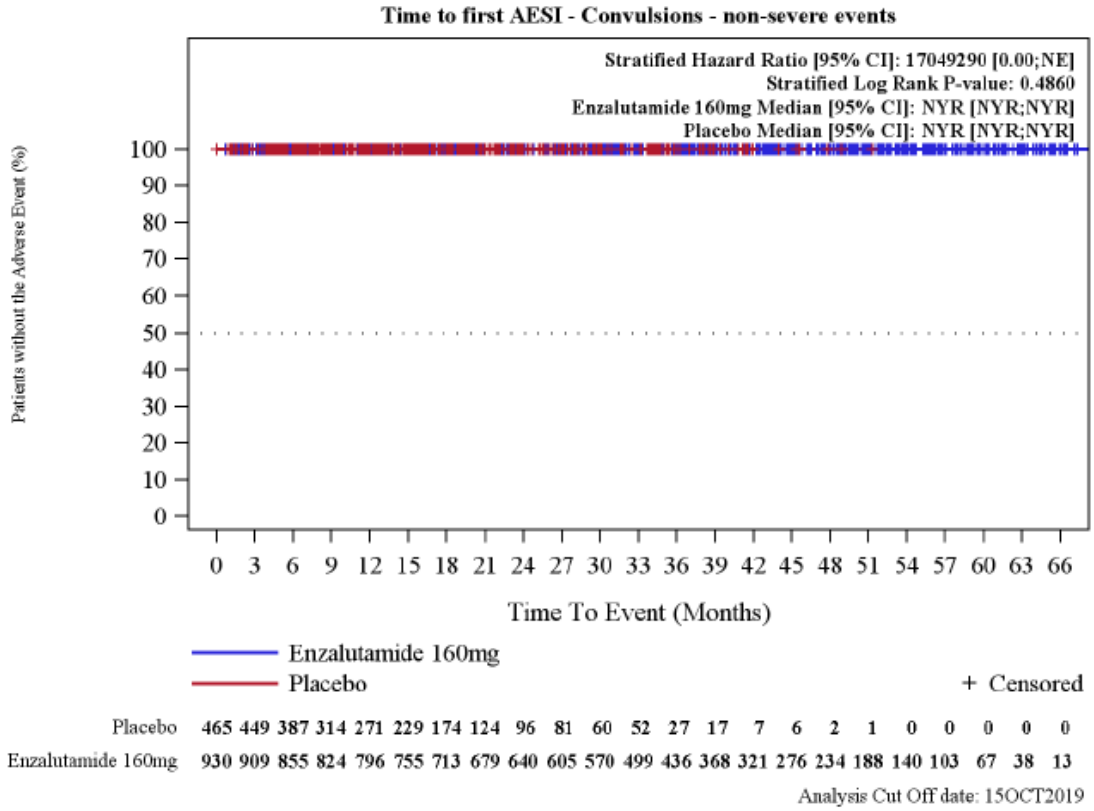

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

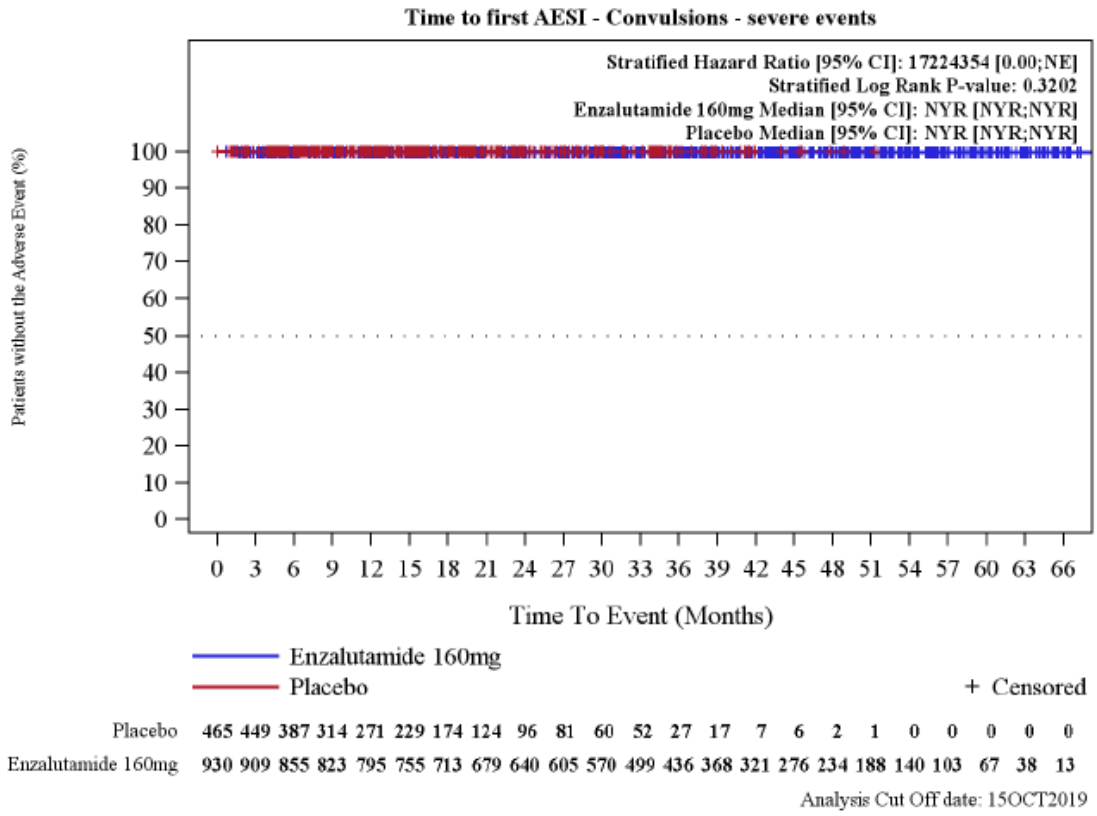

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen (schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

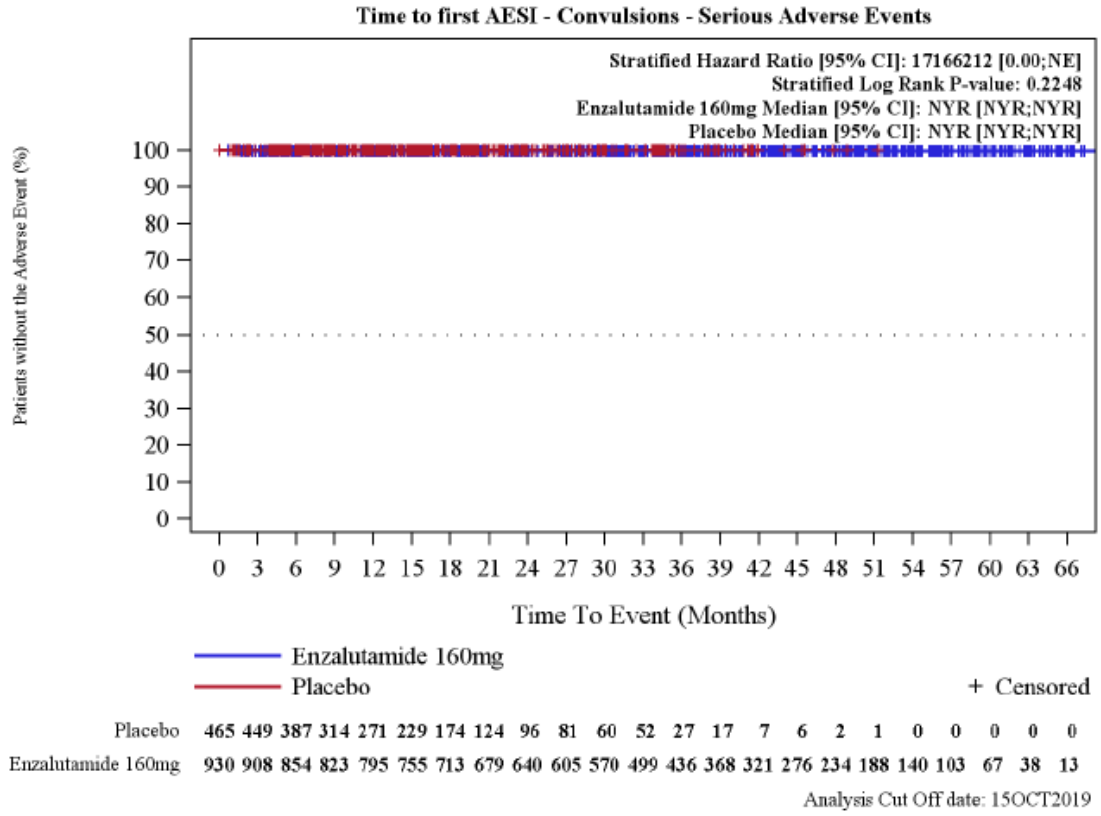

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt
Quelle:(60)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
UEBI – Neutropenie							
Gesamt	930	12 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	1 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,08 [0,52; 31,93] p = 0,1474
nicht schwer	930	9 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0756
schwer	930	6 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	1 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,24 [0,26; 18,99] p = 0,4493
schwerwiegend	930	2 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,6509

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht bestimmbar; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Im Studienzeitraum wurde bei 1,3 % (12/930) der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm und bei 0,2 % (1/465) der Patienten in der Vergleichsgruppe das Auftreten einer Neutropenie erfasst. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in keiner der Behandlungsgruppen erreicht. Es zeigte sich mit einer *Hazard Ratio* von 4,08 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (95 %-KI [0,52; 31,93], p = 0,1474). Auch bei differenzierter Betrachtung nach Schweregrad ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die aufgetretenen Inzidenzen an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-47 entnommen werden.

Tabelle 4-47: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt **Studie** **UEBI – Neutropenie**	**Enzalutamid + ADT[a]** **(N = 930)**	**ADT[b]** **N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c]** **N = 87**
Gesamt	12 (1,3 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
nicht schwer	9 (1,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
schwer	6 (0,6 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
schwerwiegend	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

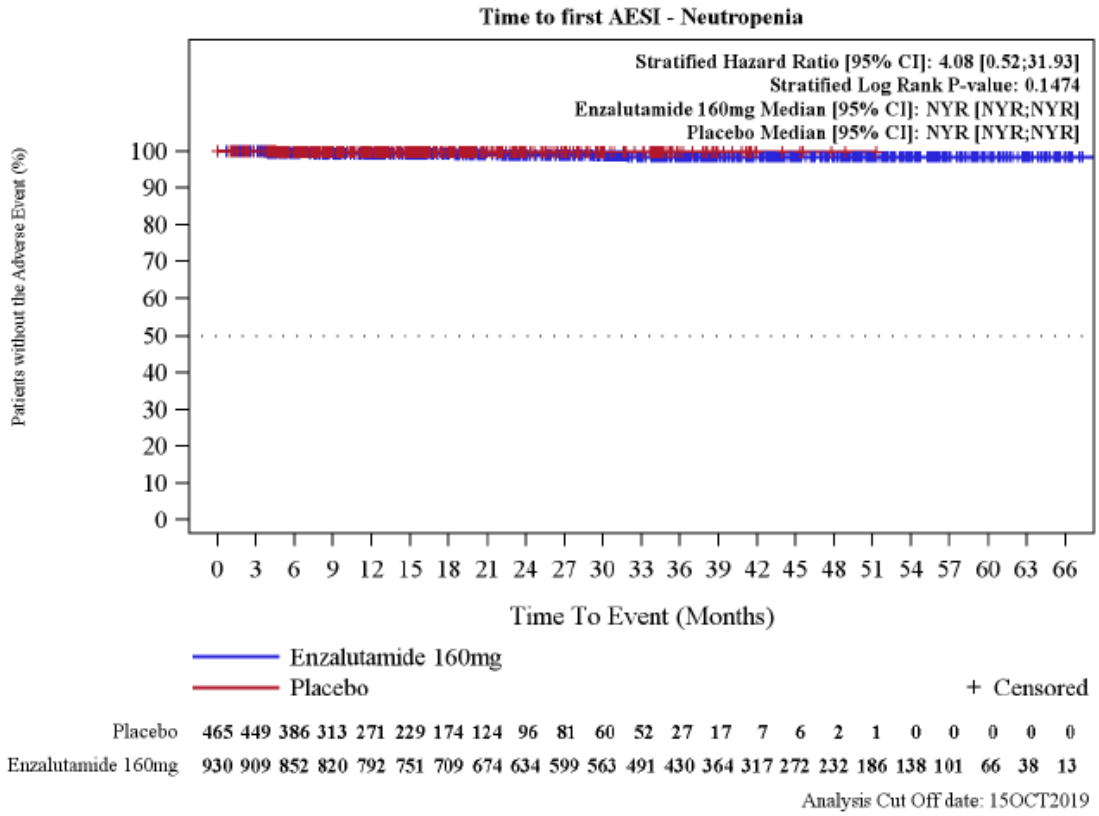

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

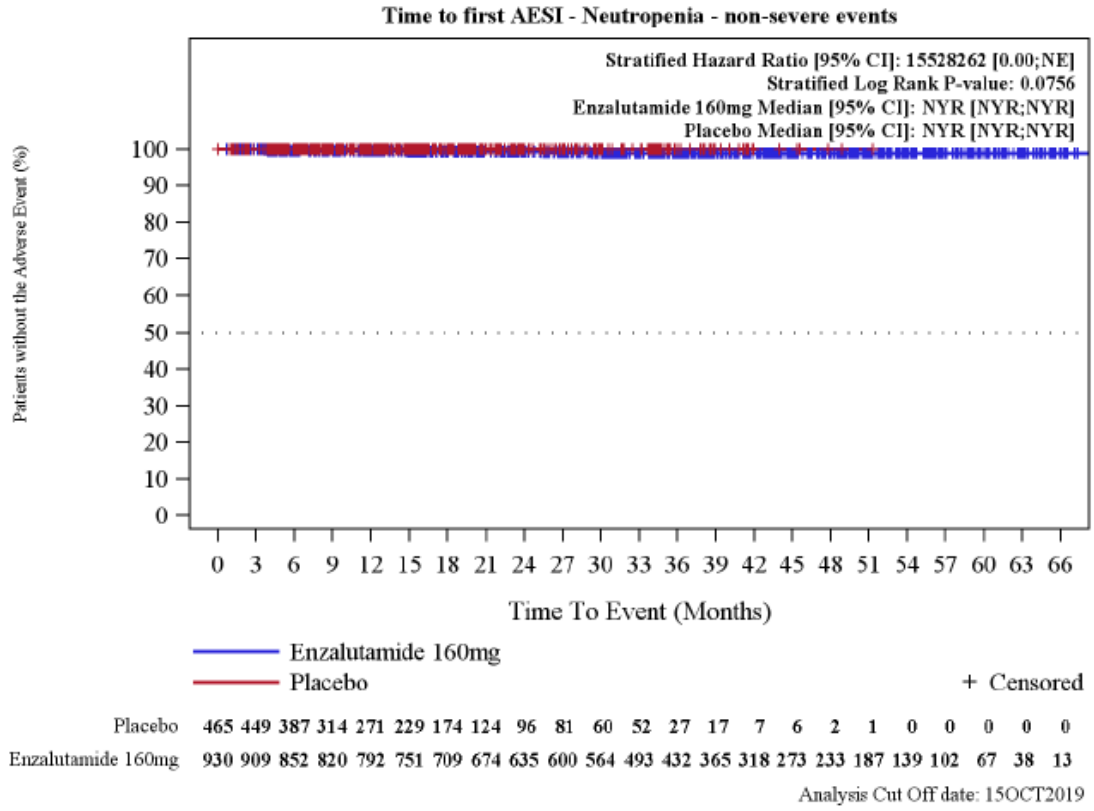

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

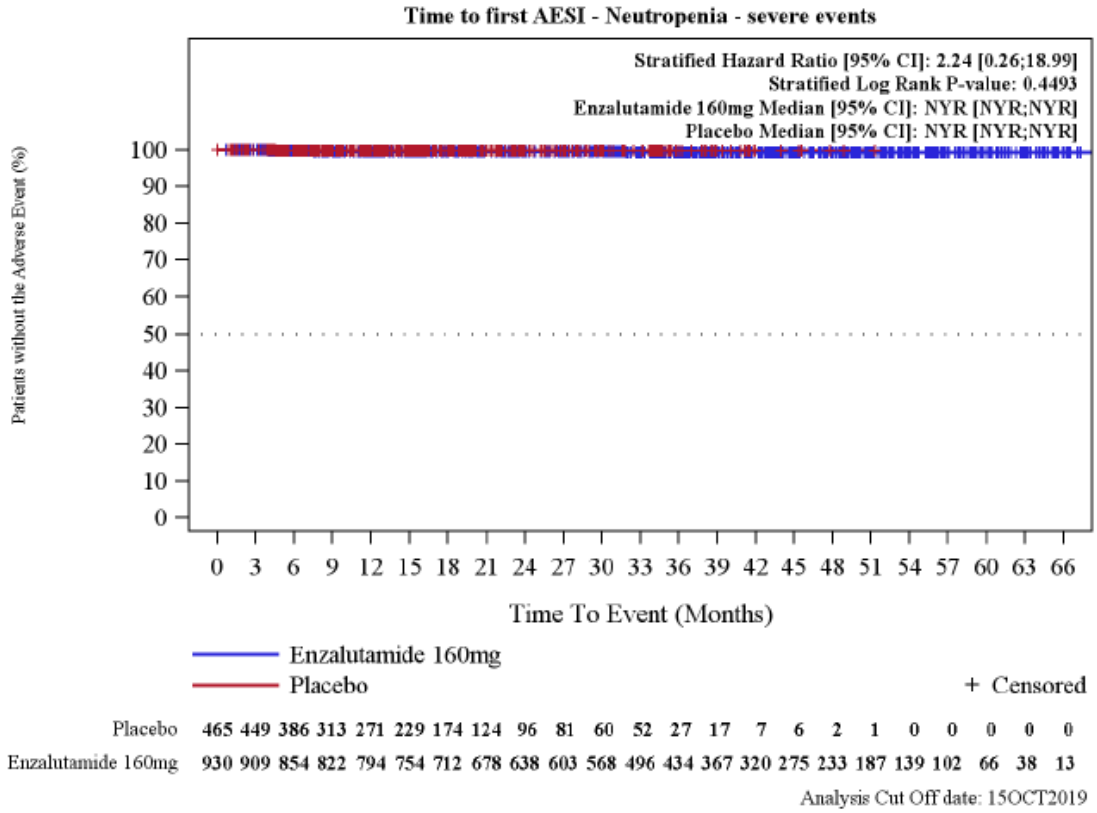

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie (schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

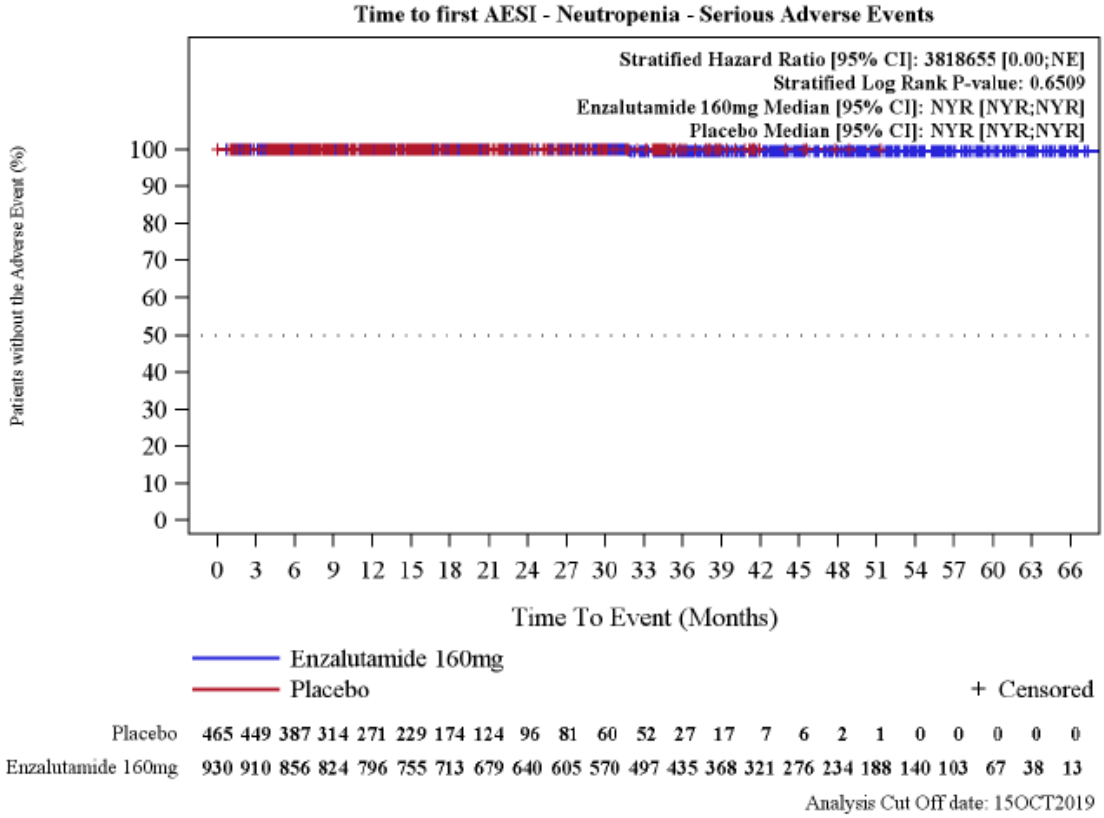

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen							
Gesamt	930	73 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	10 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,35 [1,20; 4,61] p = 0,0104
nicht schwer	930	72 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	10 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,34 [1,19; 4,58] p = 0,0109
schwer	930	3 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	1 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,06; 8,12] p = 0,7606
schwerwiegend	930	1 (0,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	1 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,50 [0,03; 7,96] p = 0,6146

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Zum vorliegenden 3. Datenschnitt zeigten 7,8 % (73/930) der Patienten unter Enzalutamid und 2,2 % (10/930) der Patienten in der Vergleichsgruppe eine kognitive Beeinträchtigung und Gedächtnisstörung. In beiden Behandlungsarmen wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid (HR: 2,35 (95 %-KI [1,20; 4,61]), p = 0,0104). Bei differenzierter Betrachtung der Ereignisse wird deutlich, dass diese überwiegend nicht schwerer Ausprägung sind. Während sich somit für die nicht schweren Ereignisse (HR = 2,34 (95 %-KI [1,19; 4,58]), p = 0,0109) der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Enzalutamid analog der Gesamtanzahl an einer kognitiven Beeinträchtigung und Gedächtnisstörung zeigte, war hinsichtlich der schweren (HR = 0,68 (95 %-KI [0,06; 8,12]), p = 0,7606) und schwerwiegenden Ereignisse (HR = 0,50 (95 %-KI [0,03; 7,96]), p = 0,6146) kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen.

Da ein Großteil der zugehörigen Ereignisse des *High level terms „Mental impairment disorders“* (siehe Tabelle 4-49) ebenfalls im Rahmen der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3), werden diese Ereignisse lediglich in letzterer berücksichtigt, um eine Doppelzählung zu vermeiden.

Tabelle 4-49: Einzeldarstellung der aufgetretenen PT des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen – 3. Datenschnitt

	Enzalutamid + ADT (N = 930)	**ADT (N = 465)**
High level terms of „Mental impairment disorders“	73 (7,8 %)	10 (2,2 %)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)	27 (2,9 %)	4 (0,9 %)
Aufmerksamkeitsstörungen (PT)	17 (1,8 %)	1 (0,2 %)
Kognitive Störung (PT)	11 (1,2 %)	1 (0,2 %)
Amnesie (PT)	16 (1,7 %)	1 (0,2 %)
Quelle: (3) N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PT: *Preferred Term*		

Die aufgetretenen Inzidenzen an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-50 entnommen werden.

Tabelle 4-50: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt **UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnis-störungen**	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Gesamt	73 (7,8 %)	10 (2,2 %)	3 (3,4 %)
nicht schwer	72 (7,7 %)	10 (2,2 %)	2 (2,3 %)
schwer	3 (0,3 %)	1 (0,2 %)	1 (1,1 %)
schwerwiegend	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

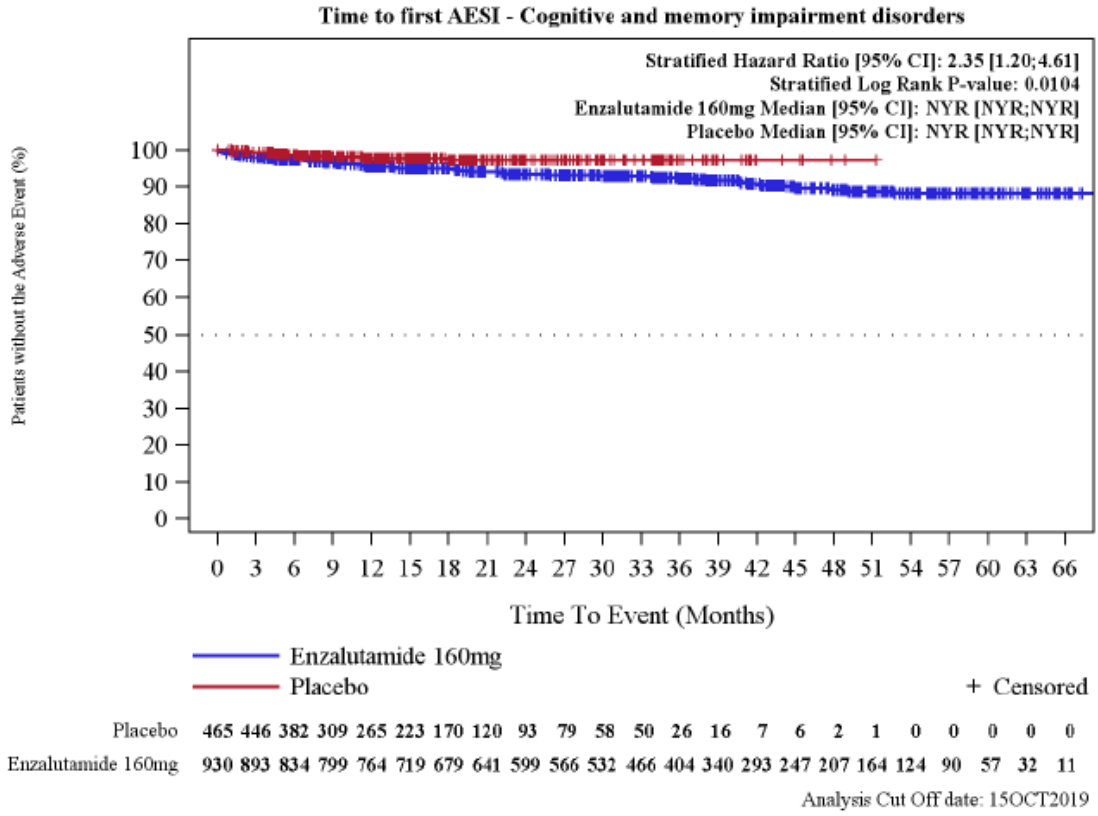

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

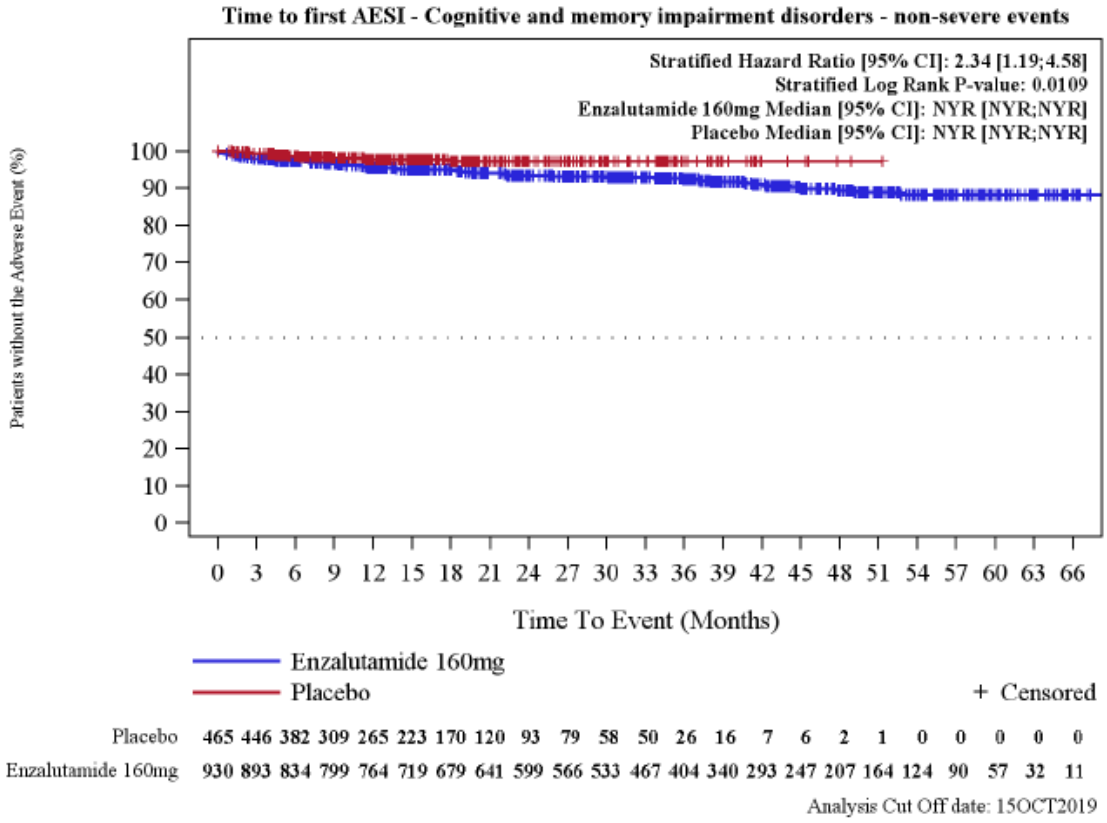

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

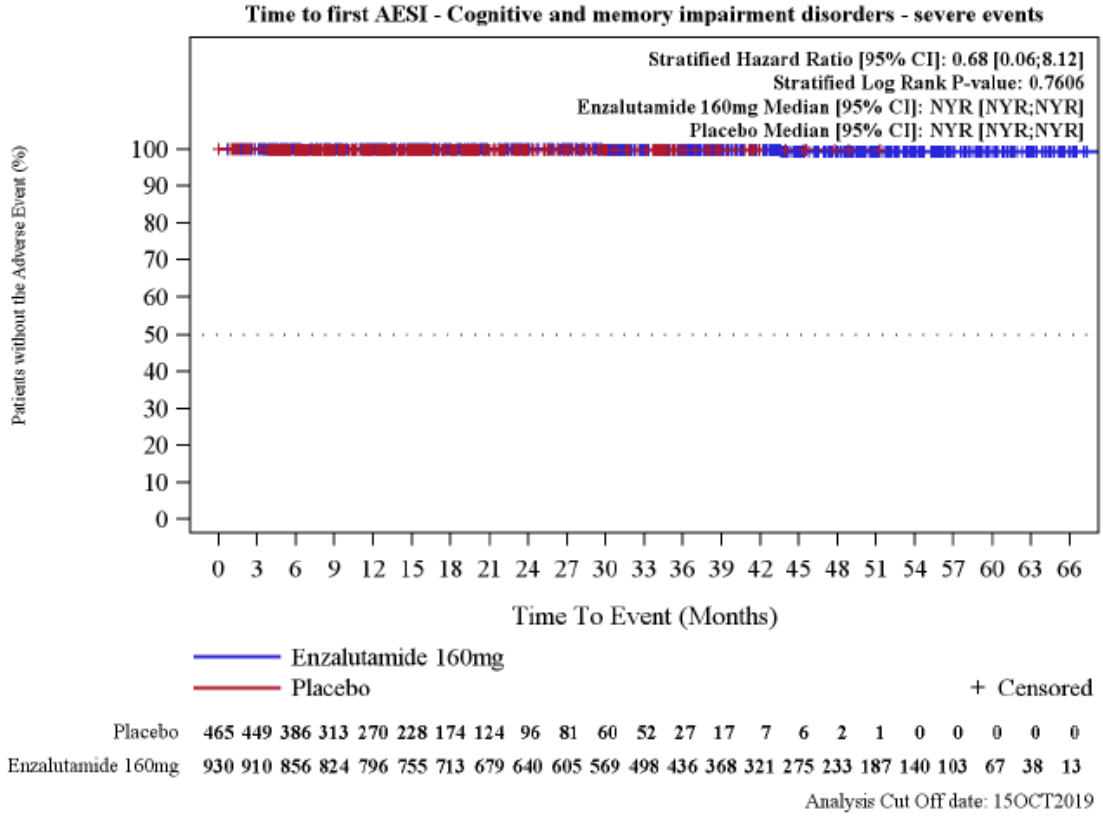

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

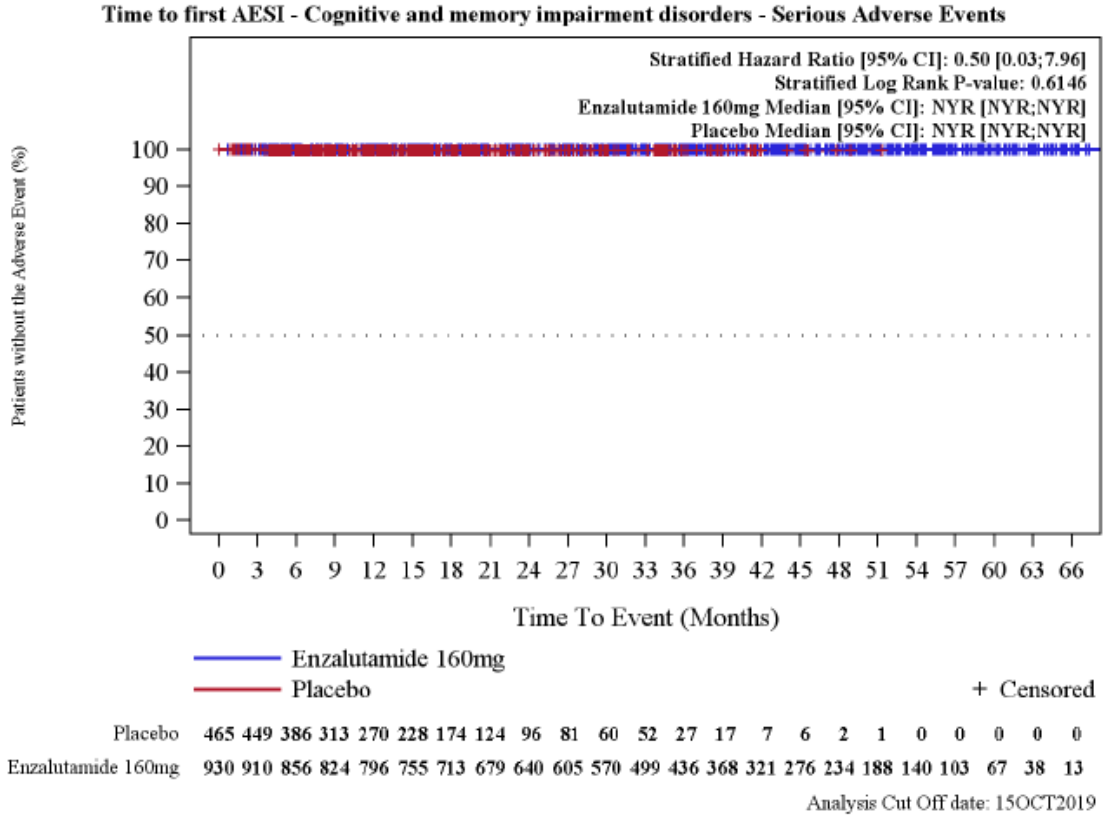

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
UEBI – Hypertonie							
Gesamt	930	167 (18,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	28 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,08 [1,38; 3,12] p = 0,0003
nicht schwer	930	137 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	19 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,30 [1,41; 3,74] p = 0,0006
schwer	930	54 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	11 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,99 [1,03; 3,82] p = 0,0356
schwerwiegend	930	6 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>100 [0,00; n. b.] p = 0,1653

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht bestimmbar; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Das unerwünschte Ereigniss von besonderem Interesse – Hypertonie wurde bei 18,0 % der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm und 6,0% der Patienten in der Vergleichsgruppe beobachtet. Mit einer *Hazard Ratio* von 2,08 ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid (95 %-KI [1,38; 3,12], p = 0,0003). Von der Gesamtanzahl an Ereignissen war der überwiegende Anteil im Enzalutamid-Behandlungsarm (14,7 %) sowie im Vergleichsarm (4,1 %) von nicht schwerer Ausprägung. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid (HR = 2,30 (95 %-KI [1,41; 3,74]), p = 0,0006). Während sich anhand der schweren Hypertonien ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid ergab (HR = 1,99 (95 %-KI [1,03; 3,82]), p = 0,0356), zeigte sich hinsichtlich der schwerwiegenden Ereignisse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR > 100 (95 %-KI [0,00; n. b.]), p = 0,1653).

Da die Hypertonie als PT ebenfalls in den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3) erfasst wurde, wird die Hypertonie lediglich in letzterer berücksichtigt, um eine Doppelzählung zu vermeiden.

Die aufgetretenen Inzidenzen an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – Hypertonie in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-52 entnommen werden.

Tabelle 4-52: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt **UEBI – Hypertonie**	**Enzalutamid + ADT[a]** **(N = 930)**	**ADT[b]** **N = 465**	**ADT →** **Enzalutamid + ADT** **(*Cross-over* Patienten)[c]** **N = 87**
Gesamt	167 (18,0 %)	28 (6,0 %)	6 (6,9 %)
nicht schwer	137 (14,7 %)	19 (4,1 %)	5 (5,7 %)
schwer	54 (5,8 %)	11 (2,4 %)	1 (1,1 %)
schwerwiegend	6 (0,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

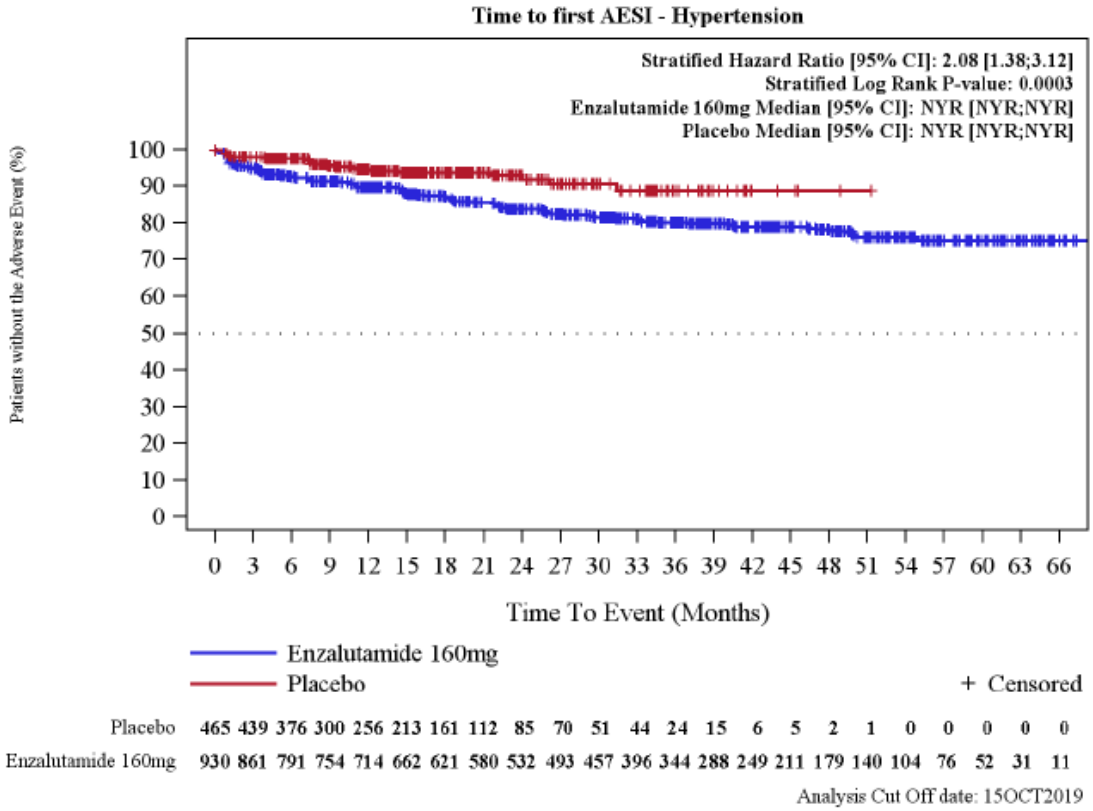

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

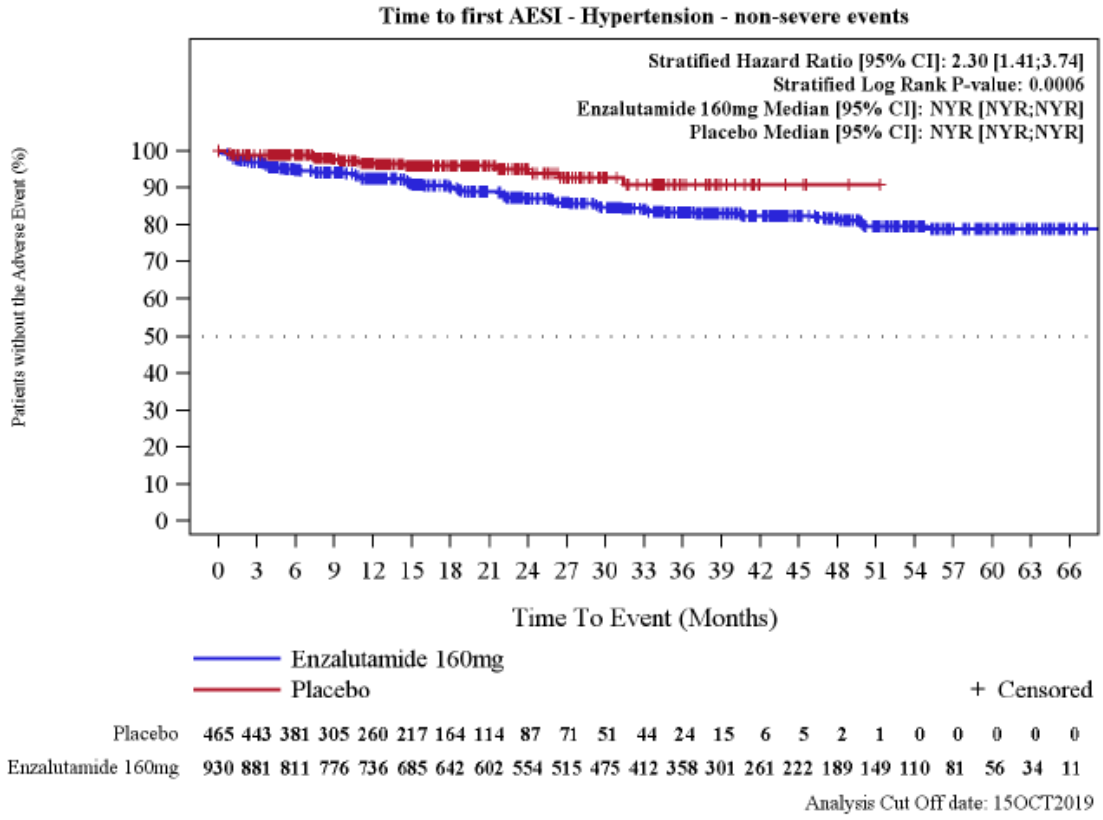

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

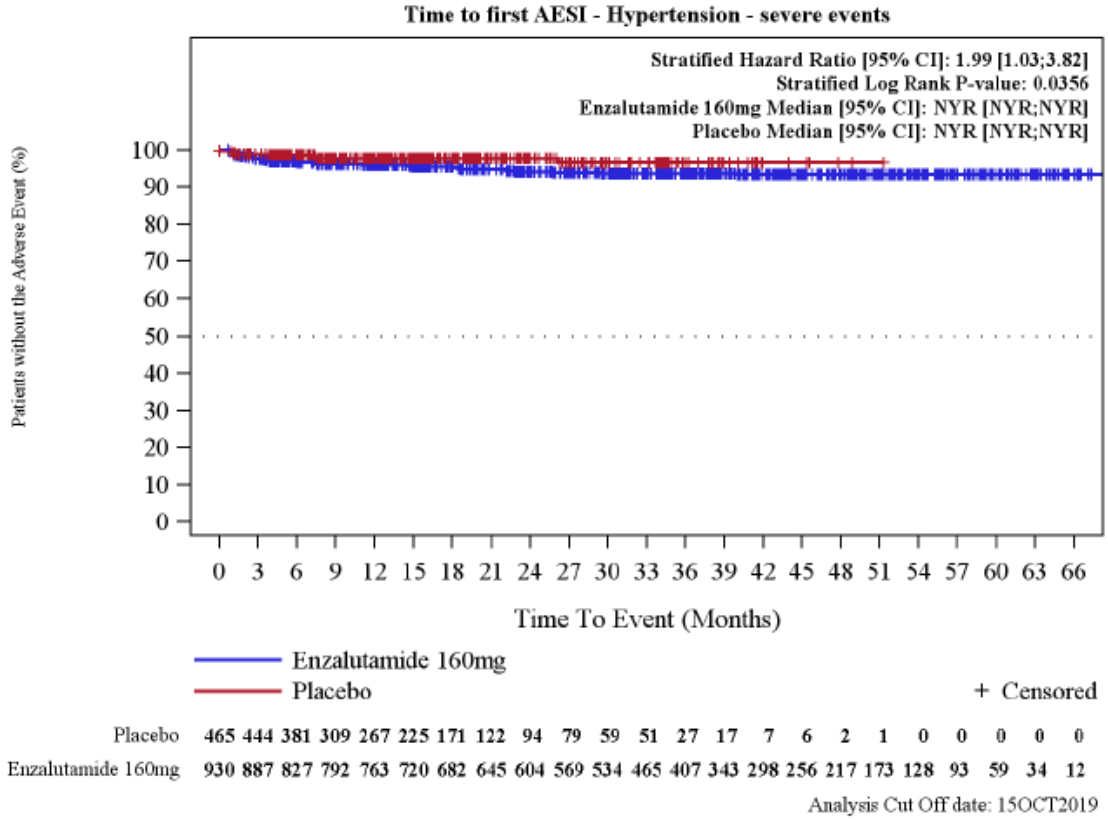

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie (schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

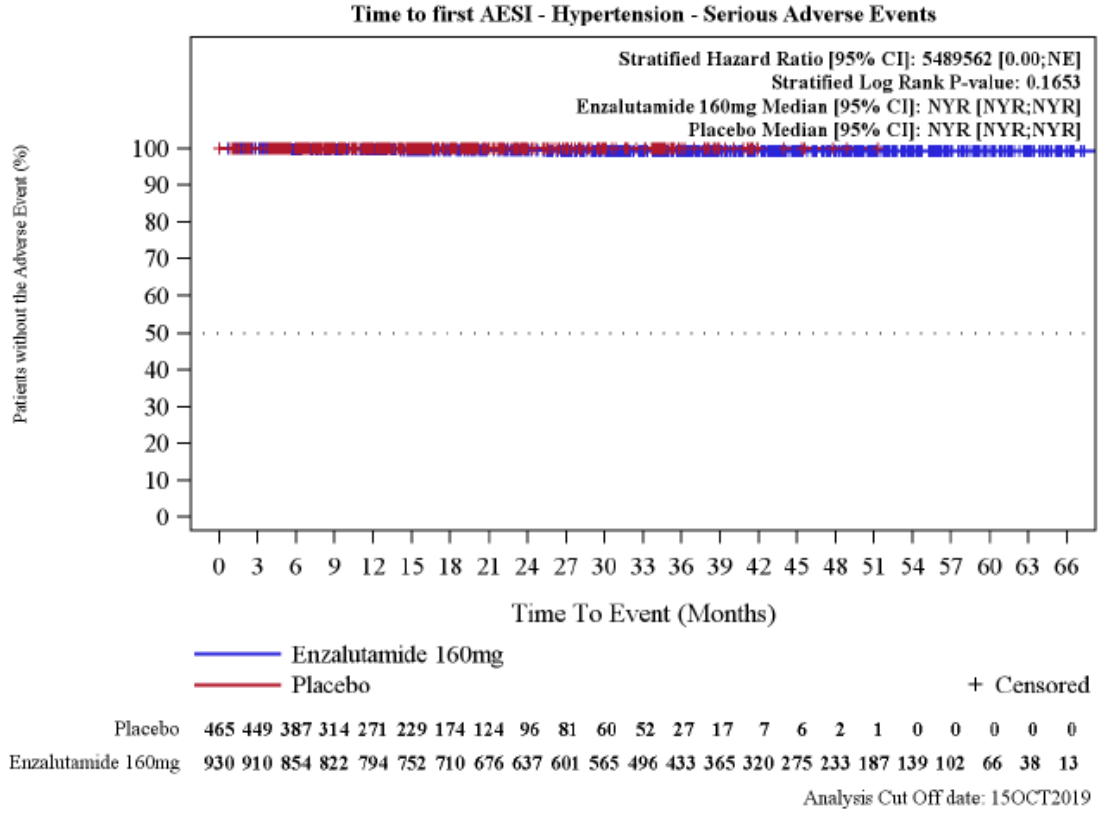

Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
UEBI – Leberfunktionsstörung							
Gesamt	930	16 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	15 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,26 [0,12; 0,55] p = 0,0002
nicht schwer	930	13 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	13 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,09; 0,51] p = 0,0001
schwer	930	5 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	3 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,13; 2,39] p = 0,4236
schwerwiegend	930	2 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	3 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,04; 1,41] p = 0,0833

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Die Tabelle 4-53 zeigt, dass eine Leberfunktionsstörung als unerwünschtes Ereignis seltener unter einer Behandlung mit Enzalutamid auftrat, als unter der Vergleichstherapie. So betrug die Ereignisrate für den Enzalutamid-Arm 1,7 % (16/930) und für den Vergleichsarm 3,2 % (15/465). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* war mit 0,26 (95 %-KI [0,12; 0,55], p = 0,0002) statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid. Während sich auf Ebene der nicht schweren Ereignisse ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid zeigte (HR = 0,22 (95 %-KI [0,09; 0,51]), p = 0,0001), konnte hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Fälle kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Die aufgetretenen Inzidenzen an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-54 entnommen werden.

Tabelle 4-54: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt UEBI – Leberfunktionsstörung	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Gesamt	16 (1,7 %)	15 (3,2 %)	1 (1,1%)
nicht schwer	13 (1,4 %)	13 (2,8 %)	1 (1,1%)
schwer	5 (0,5 %)	3 (0,6 %)	0 (0,0 %)
schwerwiegend	2 (0,2 %)	3 (0,6 %)	0 (0,0 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

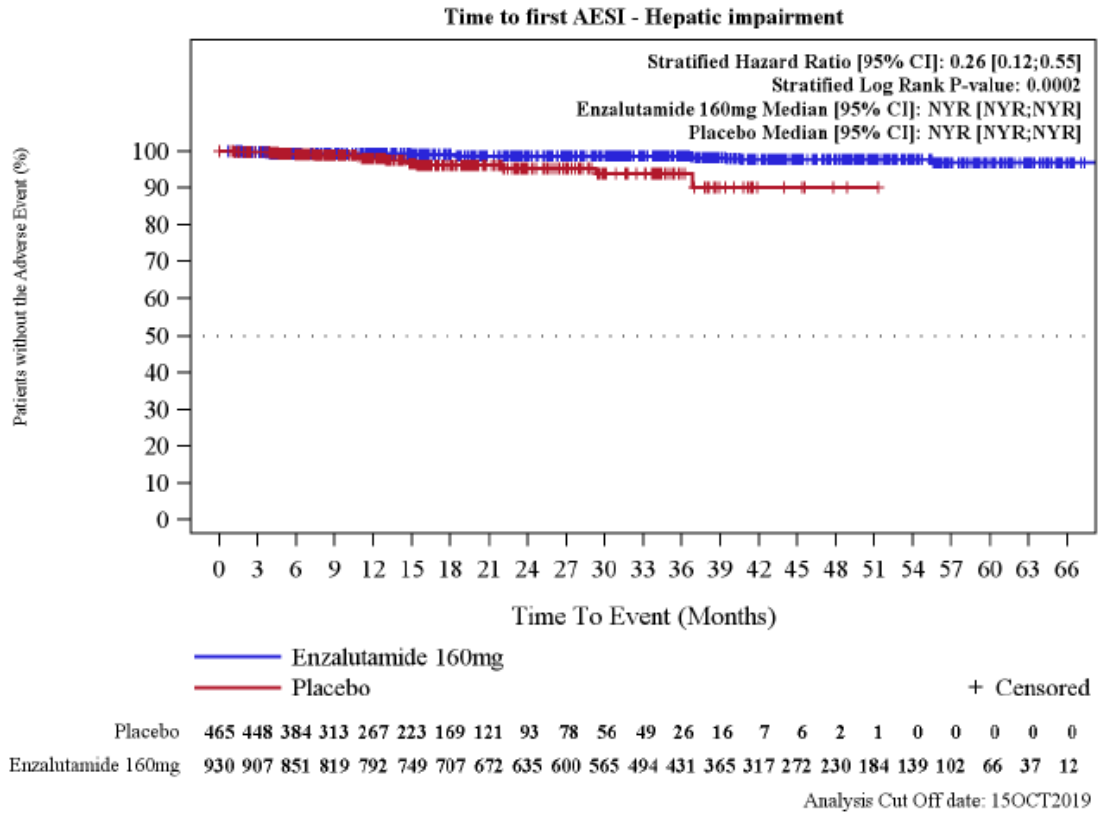

Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

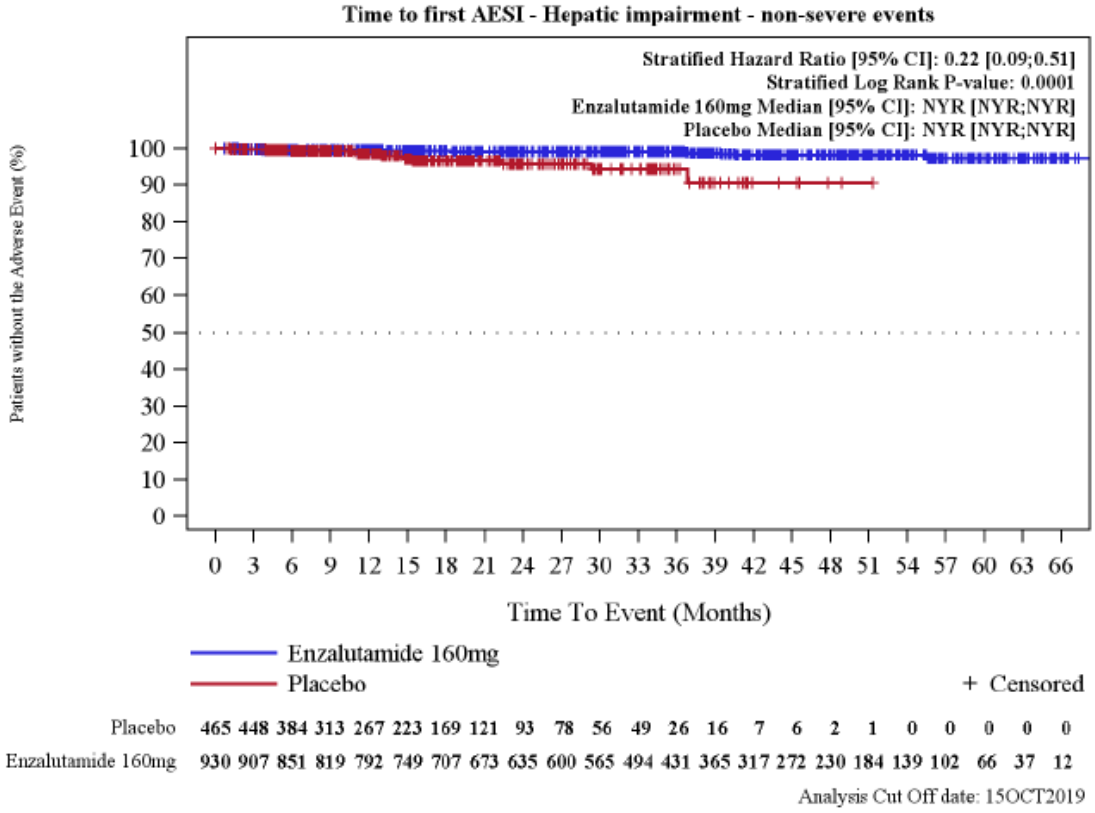

Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

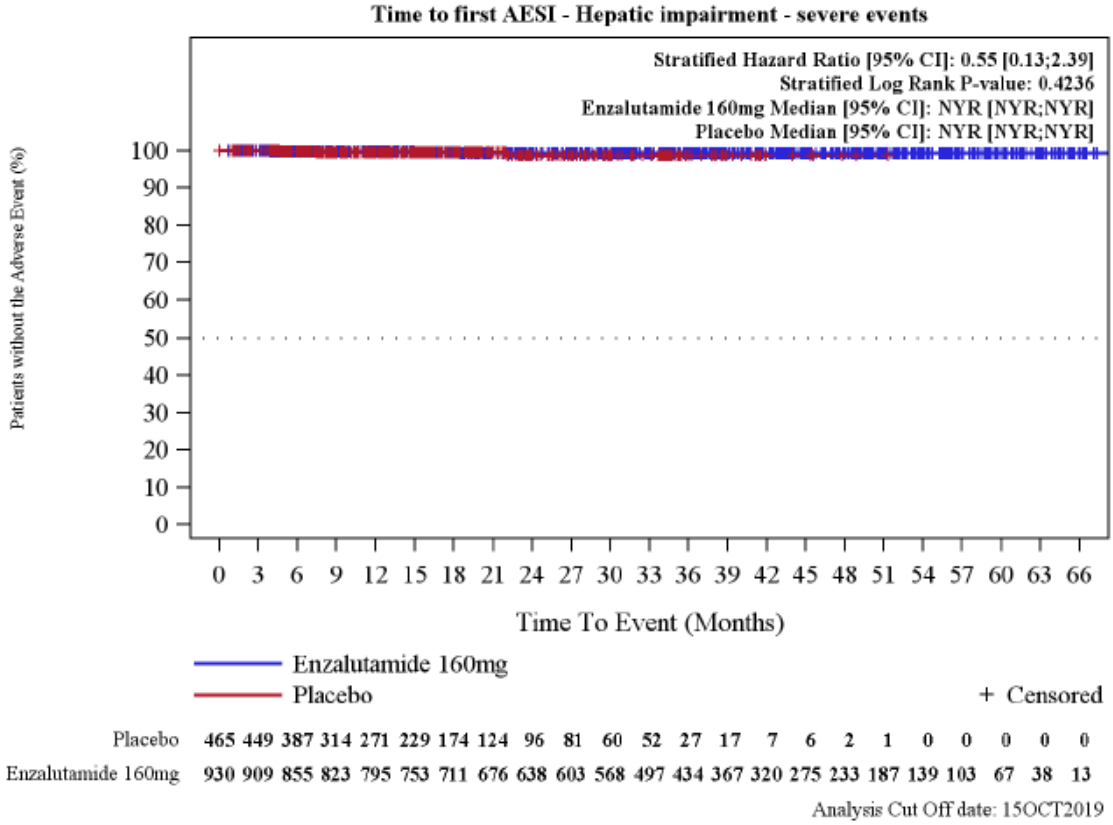

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung (schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

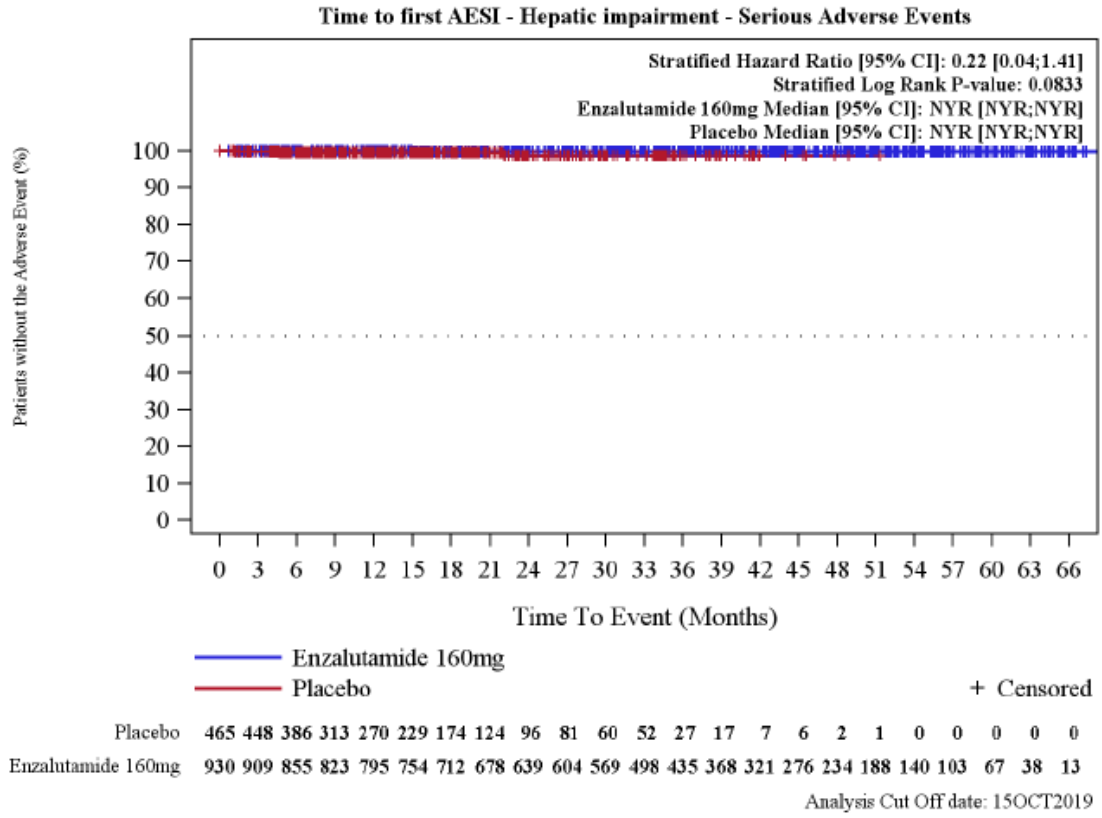

Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
UEBI – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse							
Gesamt	930	85 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	16 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,68; 2,07] p = 0,5472
nicht schwer	930	33 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	9 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,38; 1,81] p = 0,6454
schwer	930	61 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	10 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,66; 2,65] p = 0,4222
schwerwiegend	930	65 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	10 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,73; 2,87] p = 0,2919

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Zum Zeitpunkt der Analyse traten unter Enzalutamid (85/930; 9,1 %) mehr „ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ auf als in der Vergleichsgruppe (16/465; 3,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe war statistisch nicht signifikant (HR: 1,19 (95 % [0,68; 2,07]), p = 0,5472). Auch für die differenzierte Betrachtung nach Schweregrad der Ereignisse ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die aufgetretenen Inzidenzen an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-56 entnommen werden.

Tabelle 4-56: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

UEBI – ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Gesamt	85 (9,1 %)	16 (3,4 %)	5 (5,7 %)
nicht schwer	33 (3,5 %)	9 (1,9 %)	2 (2,3 %)
schwer	61 (6,6 %)	10 (2,2 %)	4 (4,6 %)
schwerwiegend	65 (7,0 %)	10 (2,2 %)	3 (3,4 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

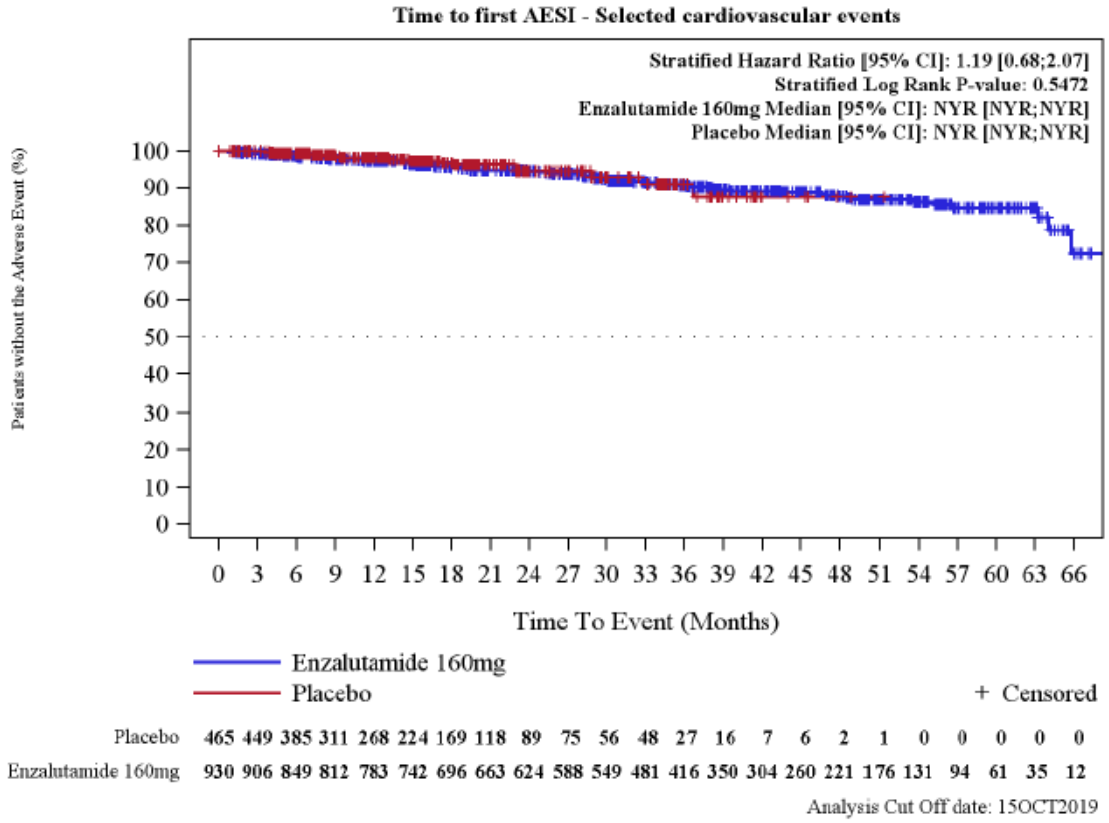

Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

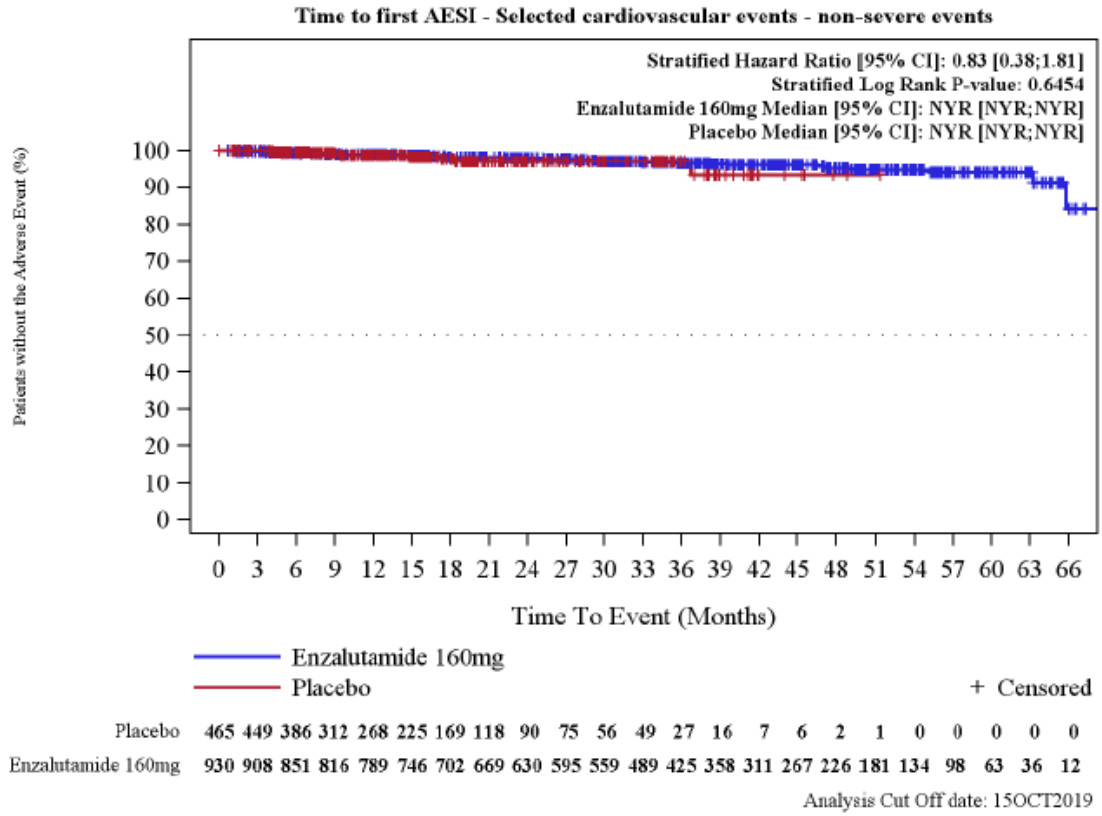

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

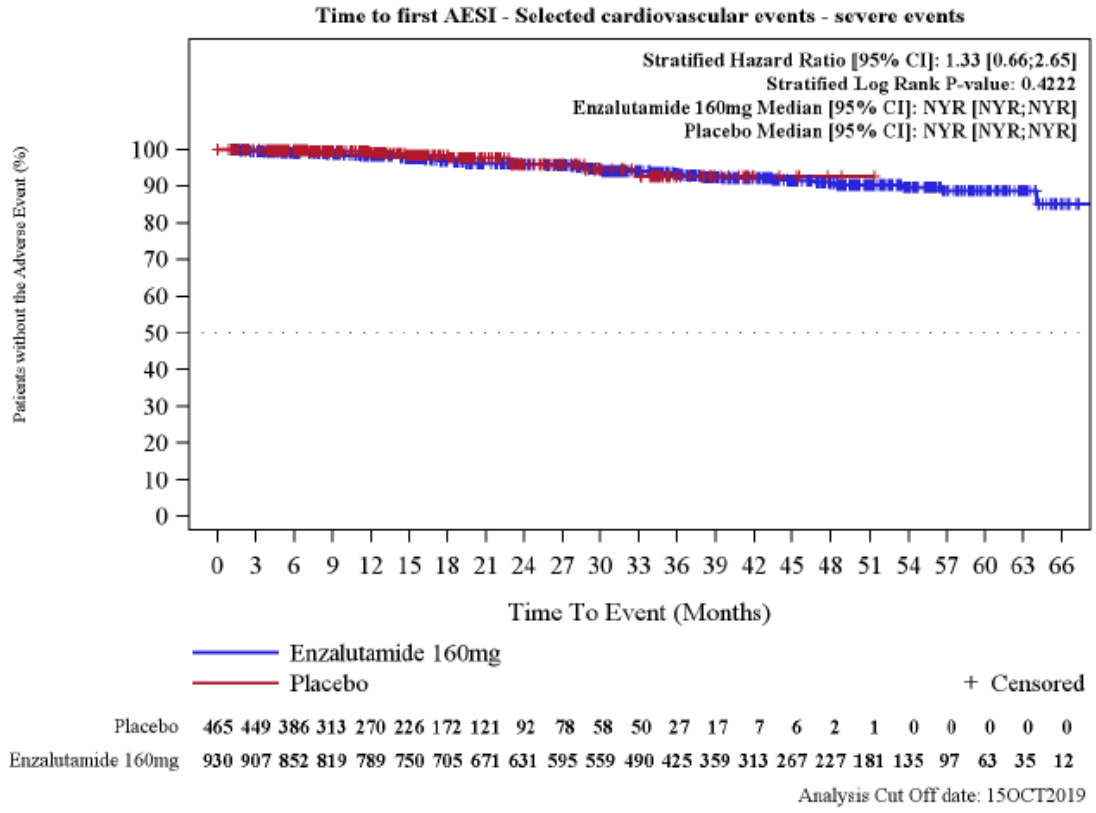

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

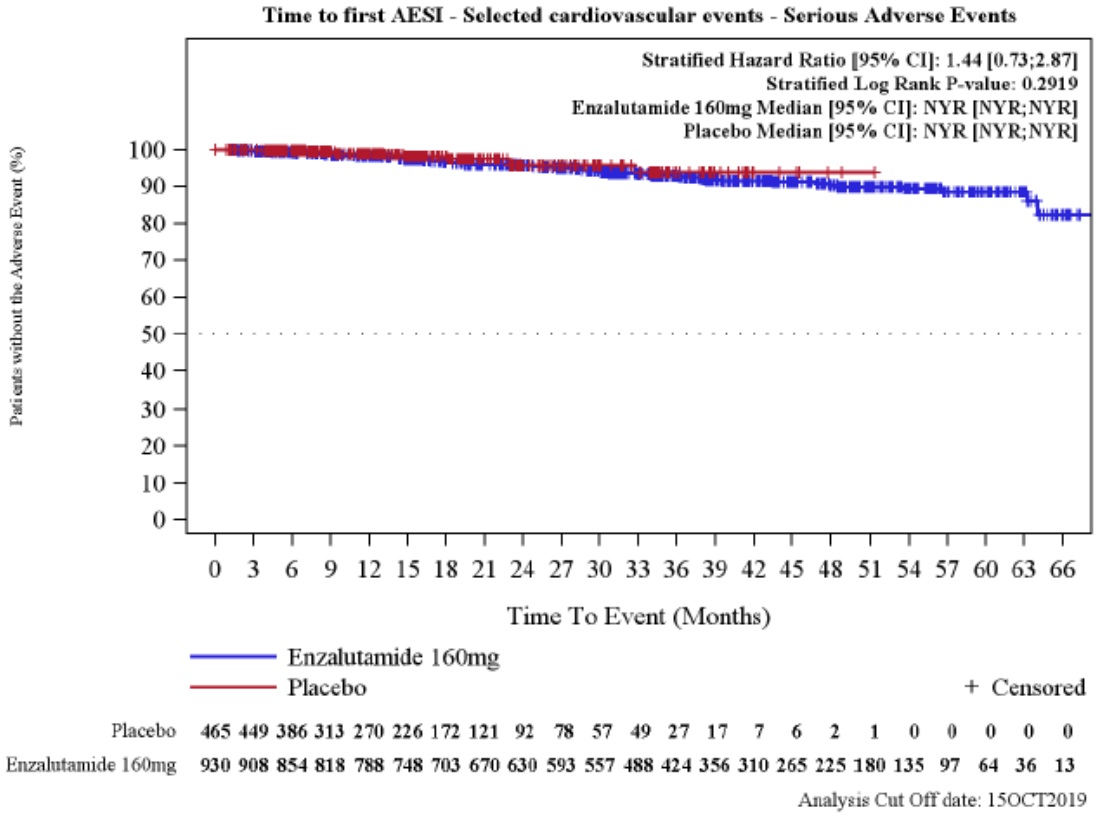

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
UEBI – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)							
Gesamt	930	10 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,1511
nicht schwer	930	8 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,2485
schwer	930	2 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,3932
schwerwiegend	930	1 (0,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,4809

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. b. nicht bestimmbar; n. e.: Nicht erreicht; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Während hinsichtlich eines posterioren reversiblen Enzephalopathie Syndroms (PRES) insgesamt zehn Ereignisse in der Enzalutamid-Gruppe auftraten, konnte in der Vergleichsgruppe kein Ereignis erfasst werden. Auf Basis der geringen Ereignisrate ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: > 100 (95 %-KI [0,00; n. b.]), p = 0,1511). Keines der zehn Ereignisse konnte dem PT-PRES zugeordnet werden.

Die aufgetretenen Inzidenzen an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-58 entnommen werden.

Tabelle 4-58: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

UEBI – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Gesamt	10 (1,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
nicht schwer	8 (0,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
schwer	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
schwerwiegend	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

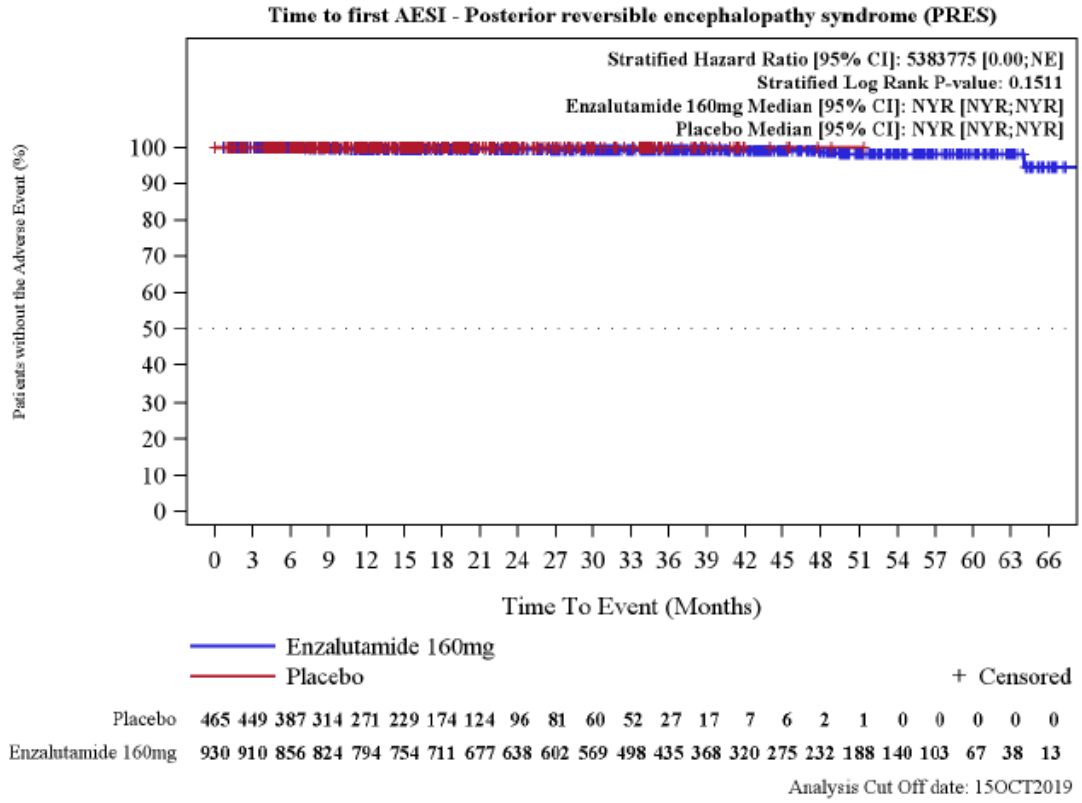

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

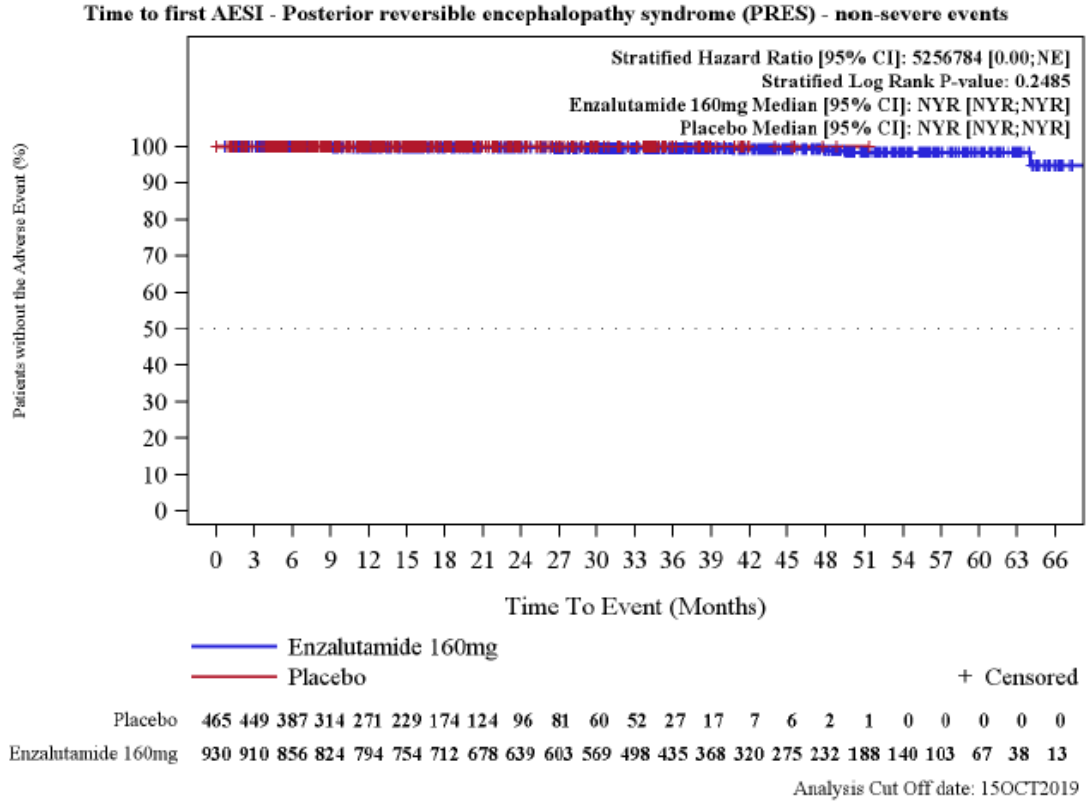

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (nicht schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

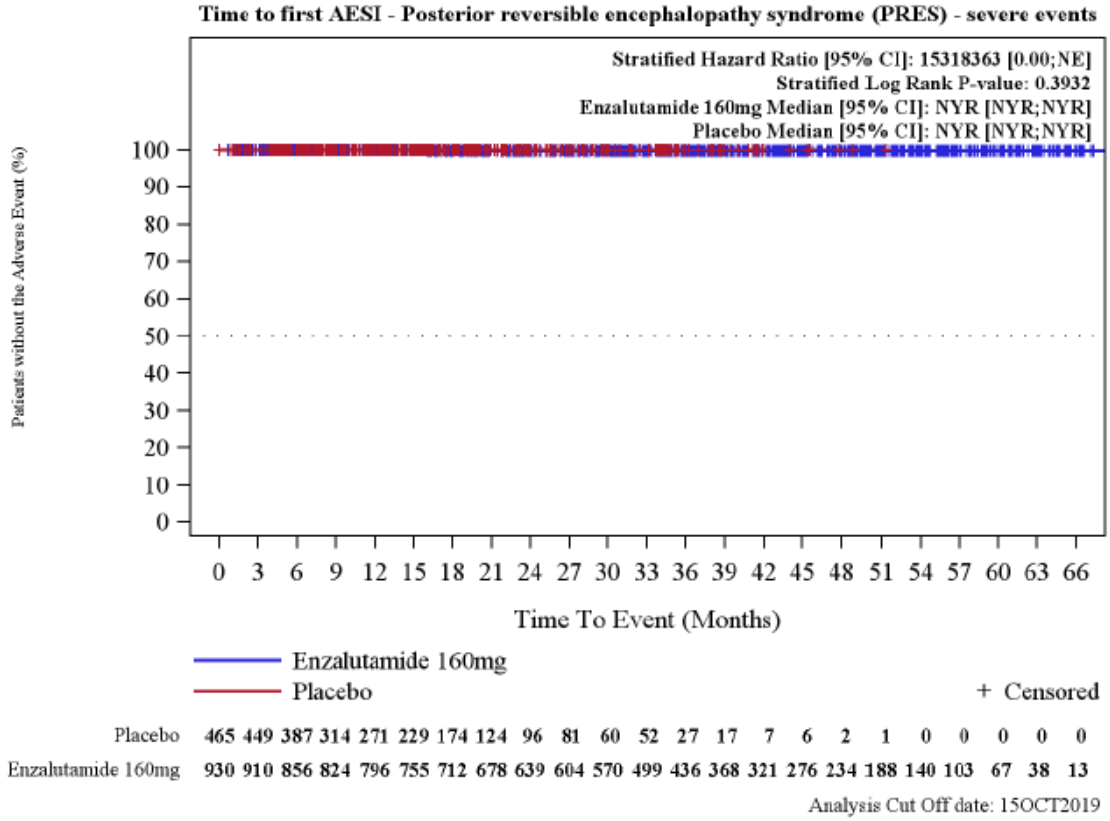

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (schwer)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

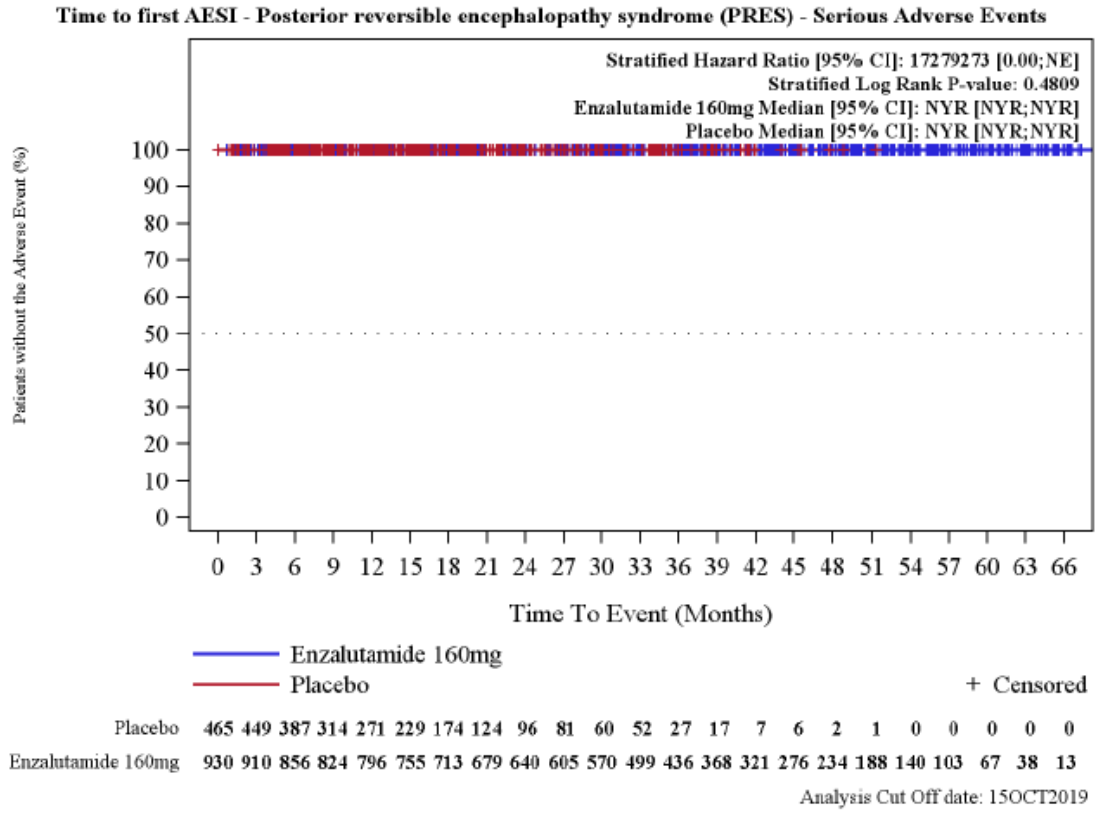

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (schwerwiegend)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.3 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben, definiert. Die individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurden nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) 16.1 kodiert und wie folgt selektiert: • UE Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind; • Schwere UE und SUE Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind; • zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden deskriptiv dargestellt Im nachfolgenden werden lediglich diejenigen SOC und PT dargestellt, welche die Inzidenzschwelle erreichten und einen statistisch signifikanten Unterschied aufwiesen. Kursiv geschriebene Ereignisse weisen keine statistische Signifikanz auf, dienen jedoch der Zuordnung der PT zur SOC. Unerwünschte Ereignisse (≥ 10 %): • Augenerkrankungen (SOC) o Konjunktivitis (PT) • *Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)* o Erbrechen (PT) • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) o Fatigue (PT) o Gangstörung (PT) • *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* o Harnwegsinfektion (PT) • Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) o Sturz (PT) o Rippenfraktur (PT) • *Untersuchungen (SOC)* o Gewichtsabnahme (PT) • Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) o Appetitabnahme (PT) o Hyperkaliämie (PT) • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) o Aufmerksamkeitsstörung (PT) o Schwindelgefühl (PT)

- Geschmacksstörung (PT)
- Kopfschmerz (PT)
- Präsynkope (PT)
- *Restless-Legs Syndrome* (PT)

- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
  - Depression (PT)
- Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)
  - Dysurie (PT)
  - Hydronephrose (PT)
  - Symptome der unteren Harnwege (PT)
  - Pollakisurie (PT)
  - Akutes Nierenversagen (PT)
  - Harnretention (PT)
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)*
  - Epistaxis (PT)
- Gefäßerkrankungen (SOC)
  - Hitzegefühl (PT)
  - Hitzewallung (PT)
  - Hypertonie (PT)

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (5 %)

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)
  - Fatigue (PT)
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)
  - Hämaturie (PT)
  - akutes Nierenversagen (PT)
  - Harnretention (PT)
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)*
  - Lungenembolie (PT)
- Gefäßerkrankungen (SOC)
  - Hypertonie (PT)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 5 %)

- Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)
  - akutes Nierenversagen (PT)
  - Harnretention (PT)

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population. Ergänzend sind die Inzidenzen der drei Behandlungsarme (Enzalutamid, ADT, *Cross-over*-Patienten) dargestellt.

Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 15.10.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode (Enzalutamid) bzw. in der doppelblinden Behandlungsphase (ADT) mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja/nein[a]	ja	ja	ja	niedrig

a: Nach der doppelblinden Studienphase (bis zur Erreichung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben“) hatten die Patienten und Prüfärzte im Rahmen der *Open-label*-Periode Kenntnis von der Studienmedikation.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Mit Erreichen des primären Endpunktes MFS ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-

Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

UE nach SOC und PT:

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Augenerkrankungen (SOC)							
PROSPER	930	95 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	15 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,94 [1,11; 3,38] p = 0,0172
Augenerkrankungen (SOC) – Konjunktivitis (PT)							
PROSPER	930	16 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0267
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)							
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) – Erbrechen (PT)							
PROSPER	930	27 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	20 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,26; 0,86] p = 0,0115
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)							
PROSPER	930	510 (54,8)	19,3 [14,7; 25,2]	465	150 (32,3)	36,8 [26,8; n. e.]	1,66 [1,38; 2,00] p < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)							
PROSPER	930	348 (37,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	73 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,29 [1,78; 2,96] p < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Gangstörung (PT)							
PROSPER	930	11 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0430

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT			ADT			Enzalutamid + ADT vs. ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	*Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Harnwegsinfektionen (PT)							
PROSPER	930	70 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	33 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,33; 0,79] p = 0,0021
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)							
PROSPER	930	297 (31,9)	n. e. [55,6; n. e.]	465	60 (12,9)	n. e. [39,7; n. e.]	1,50 [1,13; 1,99] p = 0,0047
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Sturz (PT)							
PROSPER	930	164 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	25 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,84 [1,20; 2,82] p = 0,0048
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Rippenfraktur (PT)							
PROSPER	930	64 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	7 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [1,07; 5,20] p = 0,0285
Untersuchungen (SOC)							
Untersuchungen (SOC) – Gewichtsabnahme (PT)							
PROSPER	930	80 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	11 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,58 [1,37; 4,88] p = 0,0025
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)							
PROSPER	930	221 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	57 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [1,04; 1,88] p = 0,0268
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Appetitabnahme (PT)							
PROSPER	930	108 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	22 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,00 [1,26; 3,18] p = 0,0028

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT			ADT			Enzalutamid + ADT vs. ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	*Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Hyperkaliämie (PT)							
PROSPER	930	8 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	8 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,19 [0,06; 0,55] p = 0,0009
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)							
PROSPER	930	371 (39,9)	n. e. [48,0; n. e.]	465	81 (17,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,99 [1,56; 2,54] p < 0,0001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Aufmerksamkeitsstörung (PT)							
PROSPER	930	17 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	1 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,76 [0,89; 51,27] p = 0,0323
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Schwindelgefühl (PT)							
PROSPER	930	112 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	27 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,57 [1,02; 2,40] p = 0,0378
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)							
PROSPER	930	20 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	1 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,47 [1,27; 70,60] p = 0,0073
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Kopfschmerz (PT)							
PROSPER	930	103 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	23 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [1,19; 2,97] p = 0,0058
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Präsynkope (PT)							
PROSPER	930	13 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0390
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – *Restless-Legs* Syndrom (PT)							
PROSPER	930	22 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0025
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)							
PROSPER	930	148 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	26 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,17 [1,42; 3,31] p = 0,0002

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT			ADT			Enzalutamid + ADT vs. ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	*Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Depression (PT)							
PROSPER	930	37 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	4 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,28 [1,16; 9,30] p = 0,0180
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)							
PROSPER	930	295 (31,7)	n. e. [61,1; n. e.]	465	143 (30,8)	39,7 [30,7; n. e.]	0,60 [0,49; 0,74] p < 0,0001
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Dysurie (PT)							
PROSPER	930	23 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	19 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,18; 0,66] p = 0,0007
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Hydronephrose (PT)							
PROSPER	930	13 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	15 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,10; 0,50] p < 0,0001
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Symptome der unteren Harnwege (PT)							
PROSPER	930	10 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	9 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,14; 0,91] p = 0,0240
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Pollakisurie (PT)							
PROSPER	930	43 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	25 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,35; 0,96] p = 0,0317
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)							
PROSPER	930	14 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	10 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,16; 0,88] p = 0,0188
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)							
PROSPER	930	43 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	36 (7,7)	45,8 [41,7; n. e.]	0,22 [0,14; 0,36] p < 0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)							
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Epistaxis (PT)							
PROSPER	930	24 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	2 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,70 [1,10; 20,03] p = 0,0211

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT			ADT			Enzalutamid + ADT vs. ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	*Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]
Gefäßerkrankungen (SOC)							
PROSPER	930	309 (33,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	78 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [1,24; 2,06] p = 0,0002
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzegefühl (PT)							
PROSPER	930	11 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0279
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzewallung (PT)							
PROSPER	930	132 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	38 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [1,11; 2,29] p = 0,0110
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hypertonie (PT)							
PROSPER	930	161 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	27 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,08 [1,38; 3,15] p = 0,0004

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: ADT: Androgendeprivationstherapie; Konfidenzintervall; n. b.: Nicht bestimmbar; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT konnten sowohl statistisch signifikante Unterschiede zugunsten sowie zuungunsten von Enzalutamid gegenüber der alleinigen ADT nachgewiesen werden. Während sich die positiven Effekte innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ zeigten, ergaben sich die statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Enzalutamid insbesondere in den SOC „Augenerkrankungen“, „Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Untersuchungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Gefäßerkrankungen“.

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es sich in der vorliegenden Auswertung um die generellen unerwünschten Ereignisse handelt, welche überwiegend nicht schwerer bzw. nicht schwerwiegender Ausprägung sind. Darüber hinaus ergeben sich einige statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid auf Basis von nur sehr geringen Häufigkeiten, wie z. B.

Konjunktivitis (1,2 %), Gangstörung (1,8 %) oder Präsynkope (1,4 %). Unter Zugrundelegung der geringen Inzidenz der Ereignisse sind diese von geringerer Relevanz.

Die Inzidenzen der statistisch signifikant aufgetretenen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-62 entnommen werden.

Tabelle 4-62: Inzidenzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt **Systemorganklasse** ***Preferred Term***	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Augenerkrankung	95 (10,2 %)	15 (3,2 %)	1 (1,1%)
Konjunktivitis	16 (1,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Gastrointestinale Erkrankungen	–	–	–
Erbrechen	27 (2,9 %)	20 (4,3 %)	1 (1,1%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	510 (54,8 %)	150 (32,3 %)	27 (31,0 %)
Fatigue	348 (37,4 %)	73 (15,7 %)	13 (14,9 %)
Gangstörung	11 (1,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	–	–	–
Harnwegsinfektion	70 (7,5 %)	33 (7,1 %)	1 (1,1 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	297 (31,9 %)	60 (12,9 %)	7 (8,0 %)
Sturz	164 (17,6 %)	25 (5,4 %)	2 (2,3 %)
Rippenfraktur	64 (6,9 %)	7 (1,5 %)	1 (1,1 %)
Untersuchungen	–	–	–
Gewichtsabnahme	80 (8,6 %)	11 (2,4 %)	4 (4,6 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	221 (23,8 %)	57 (12,3 %)	7 (8,0 %)
Appetitabnahme	108 (11,6 %)	22 (4,7 %)	3 (3,4 %)
Hyperkaliämie	8 (0,9 %)	8 (1,7 %)	1 (1,1 %)
Erkrankungen des Nervensystems	371 (39,9 %)	81 (17,4 %)	16 (18,4 %)
Aufmerksamkeitsstörung	17 (1,8 %)	1 (0,2 %)	1 (1,1 %)
Schwindelgefühl	112 (12,0 %)	27 (5,8 %)	6 (6,9 %)
Geschmacksstörung	20 (2,2 %)	1 (0,2 %)	1 (1,1 %)

Endpunkt **Systemorganklasse** ***Preferred Term***	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Kopfschmerz	103 (11,1 %)	23 (4,9 %)	3 (3,4 %)
Präsynkope	13 (1,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Restless-legs-Syndrom	22 (2,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen	148 (15,9 %)	26 (5,6 %)	6 (6,9 %)
Depression	37 (4,0 %)	4 (0,9 %)	1 (1,1 %)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	295 (31,7 %)	143 (30,8 %)	7 (8,0 %)
Dysurie	23 (2,5 %)	19 (4,1 %)	1 (1,1 %)
Hydronephrose	13 (1,4 %)	15 (3,2 %)	2 (2,3 %)
Symptome der unteren Harnwege	10 (1,1 %)	9 (1,9 %)	0 (0,0 %)
Pollakisurie	43 (4,6 %)	25 (5,4 %)	0 (0,0 %)
akutes Nierenversagen	14 (1,5 %)	10 (2,2 %)	0 (0,0 %)
Harnretention	43 (4,6 %)	36 (7,7 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	–	–
Epistaxis	24 (2,6 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Gefäßerkrankungen	309 (33,2 %)	78 (16,8 %)	10 (11,5 %)
Hitzegefühl	11 (1,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hitzewallung	132 (14,2 %)	38 (8,2 %)	3 (3,4 %)
Hypertonie	161 (17,3 %)	27 (5,8 %)	6 (6,9 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

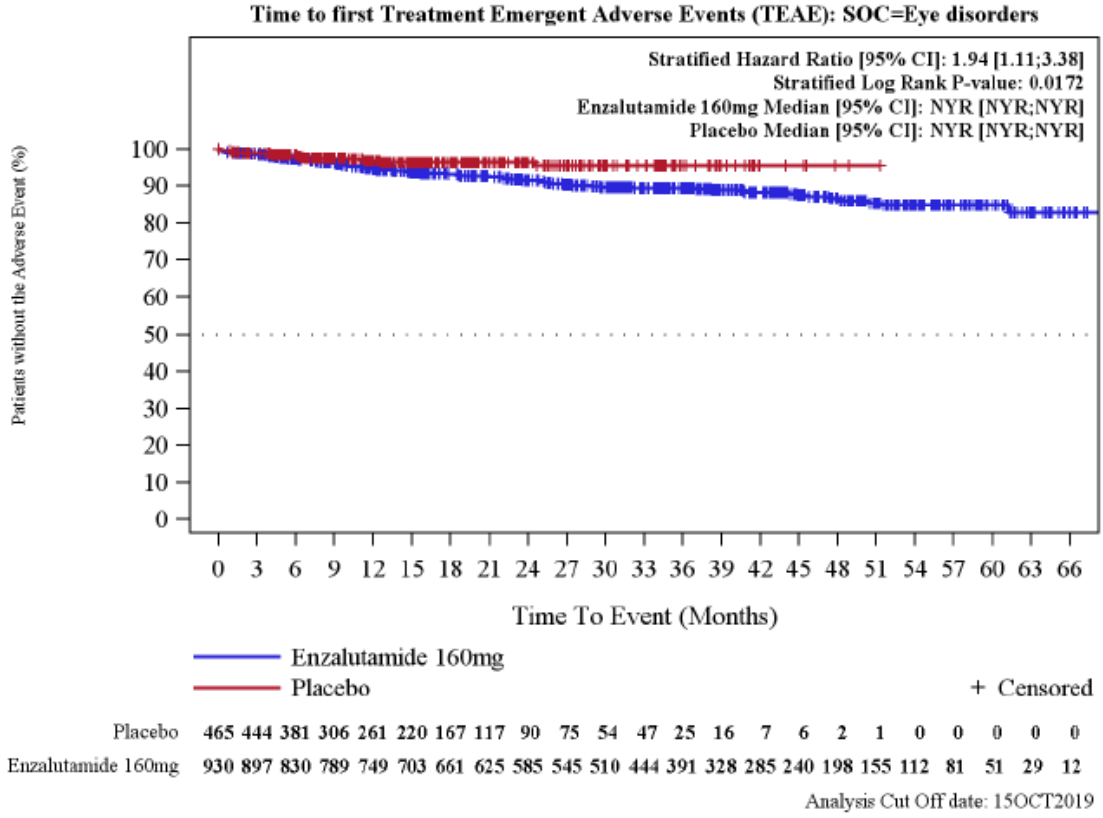

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Augenerkrankungen (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

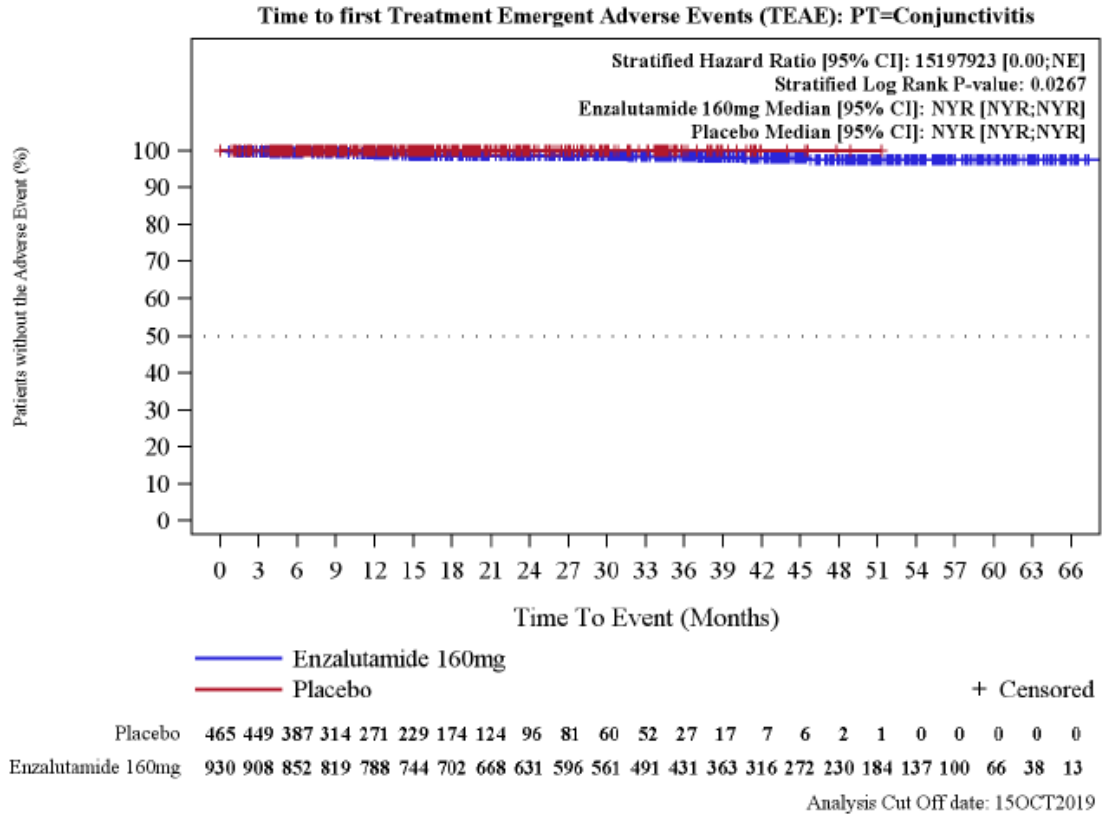

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Augenerkrankungen (SOC) – Konjunktivitis (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

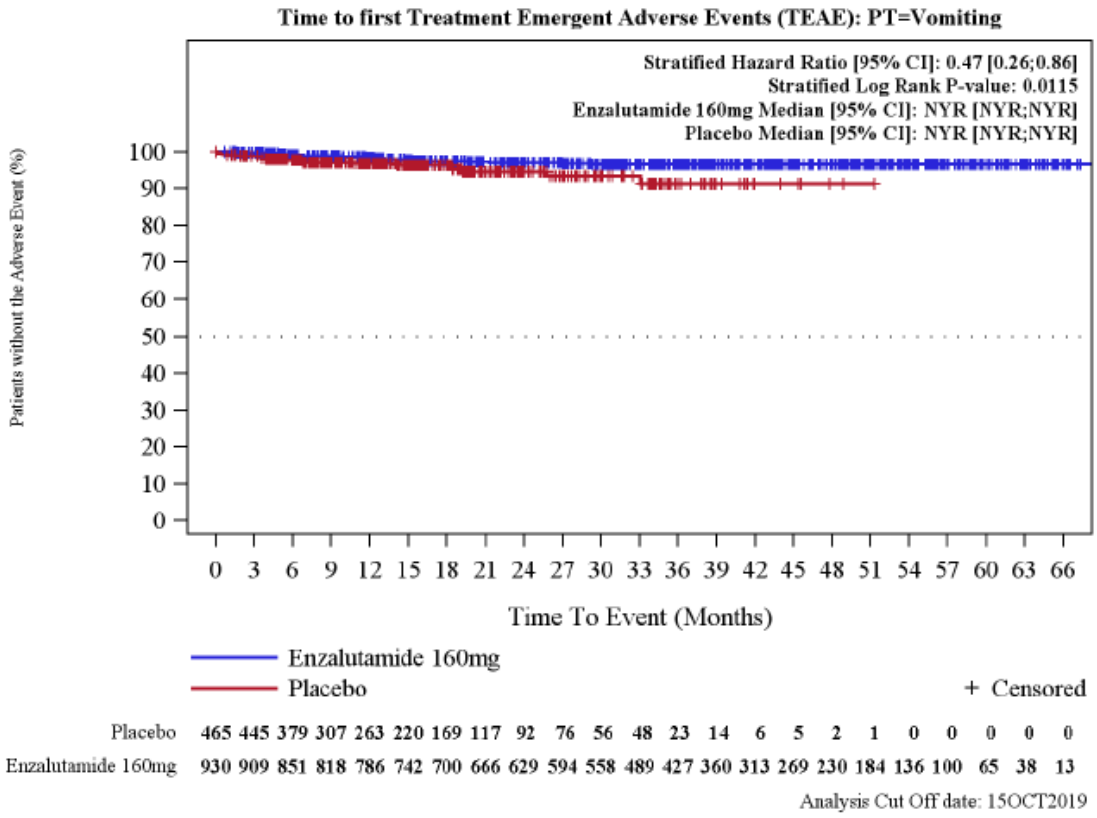

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Erbrechen (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

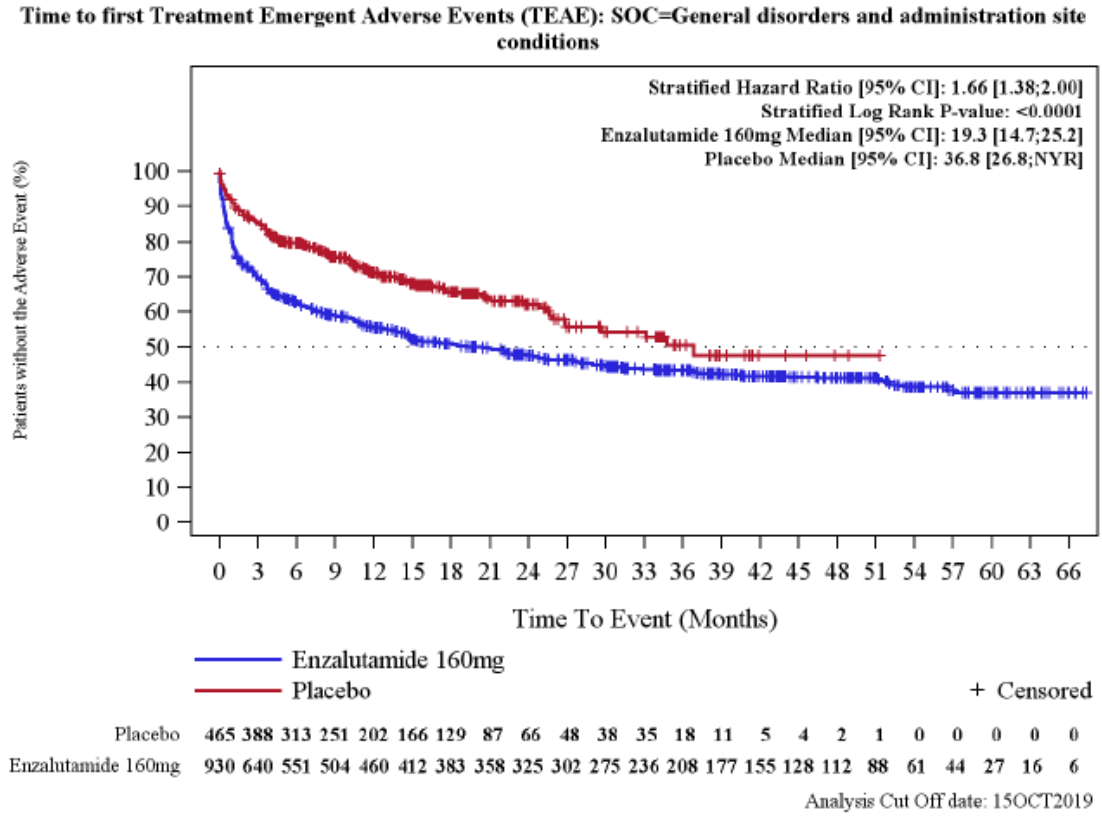

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

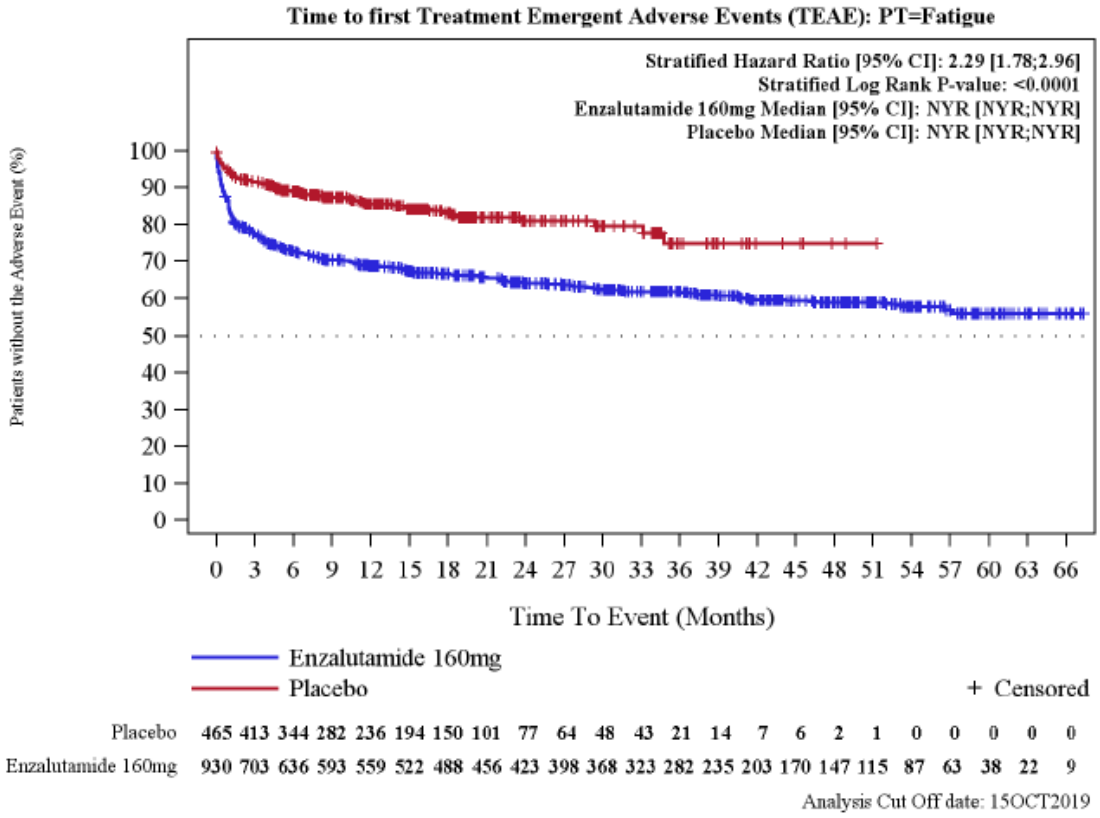

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

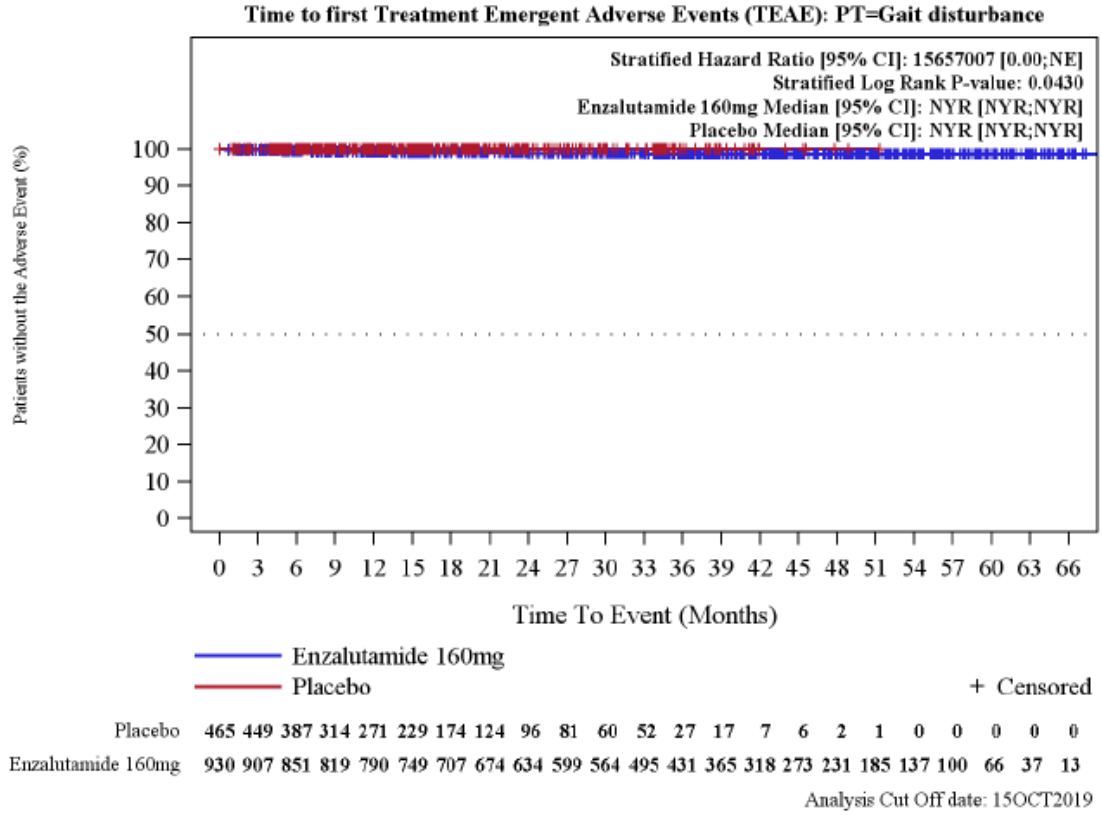

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC) – Gangstörung (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

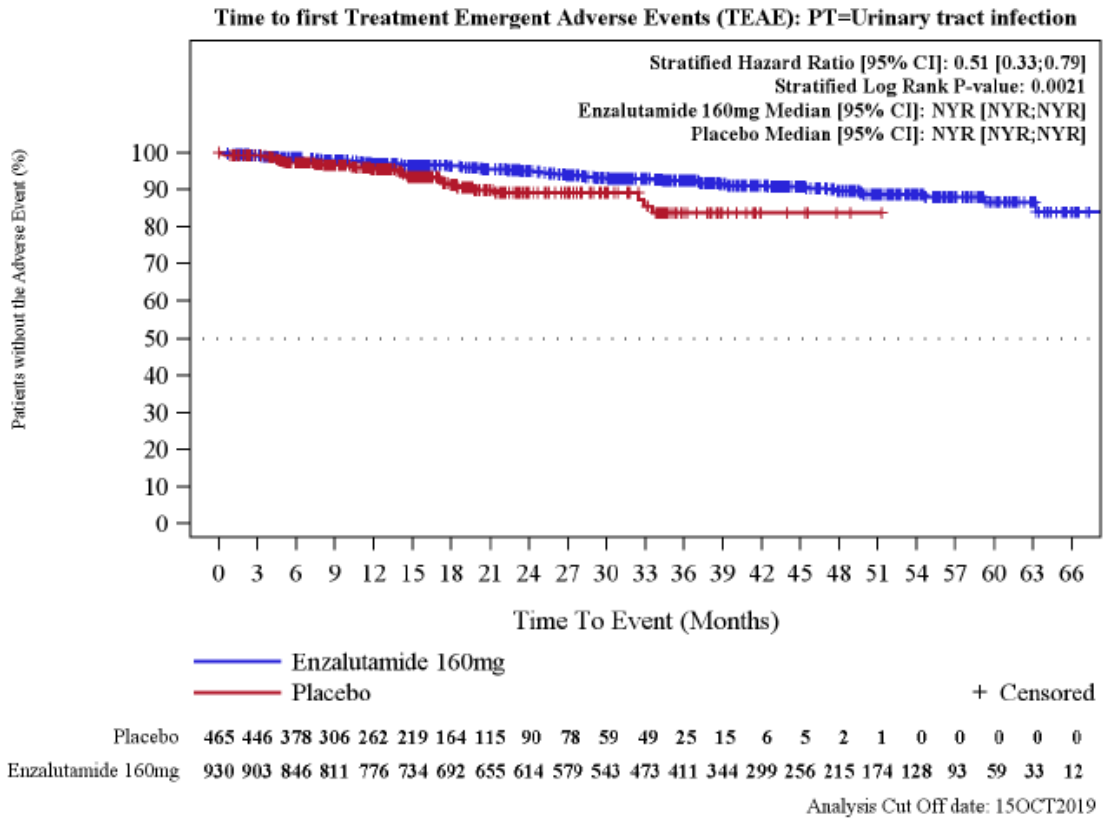

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Harnwegsinfektion (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

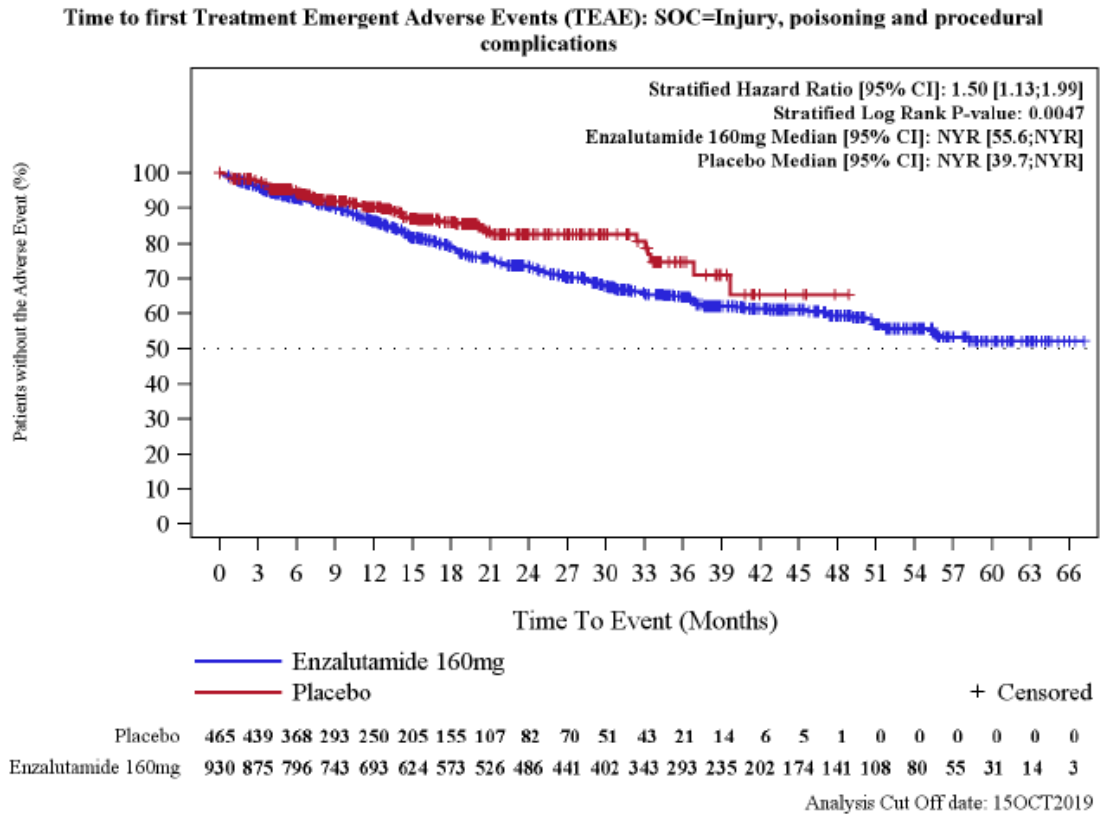

Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

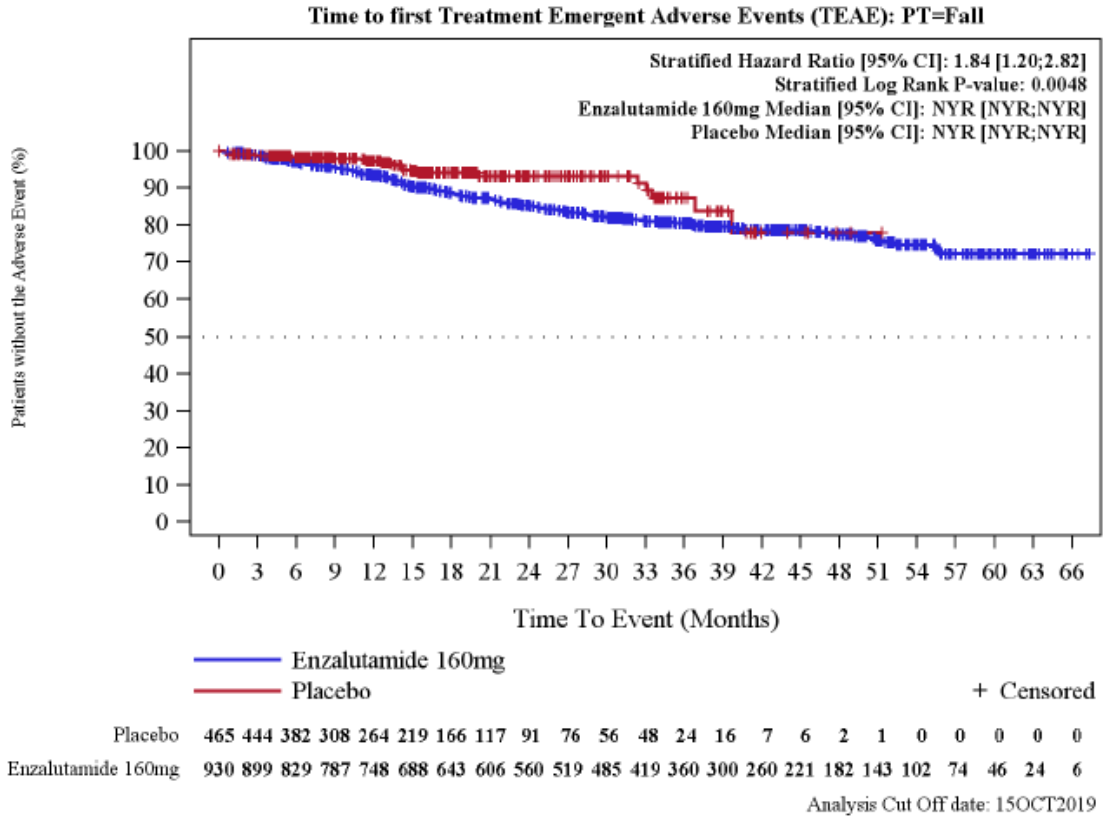

Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Sturz (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

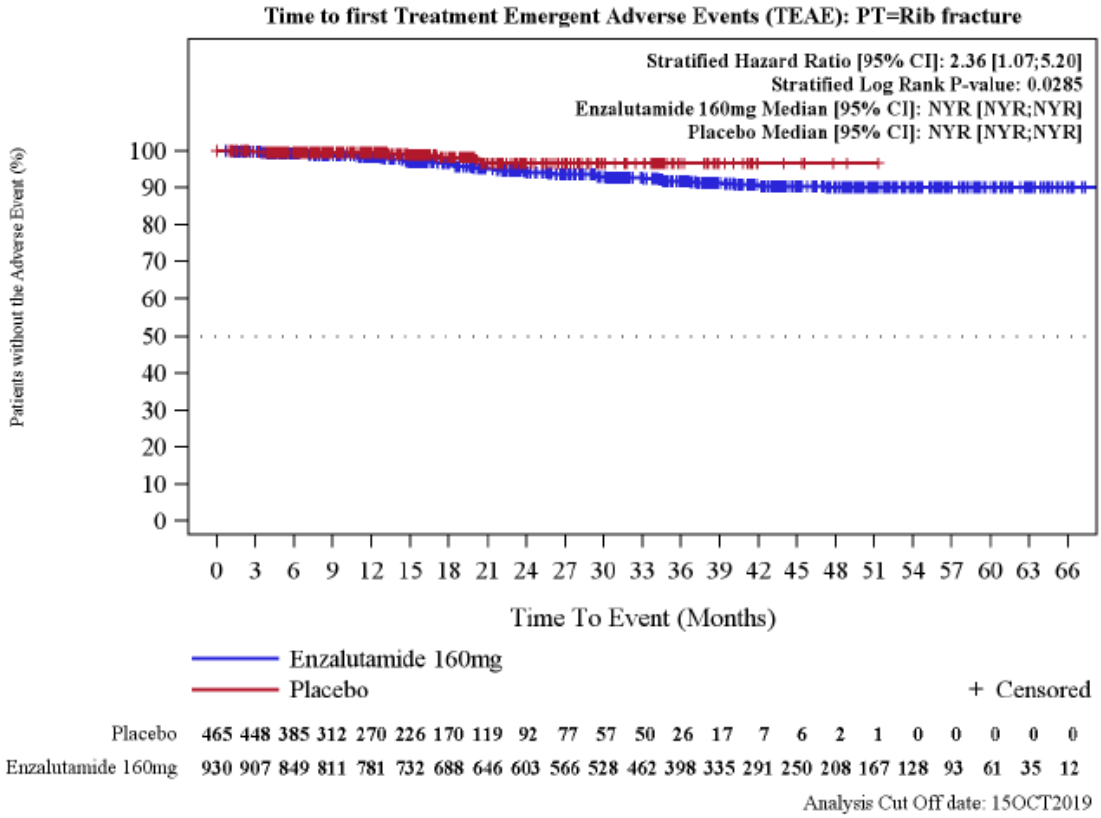

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Rippenfraktur (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

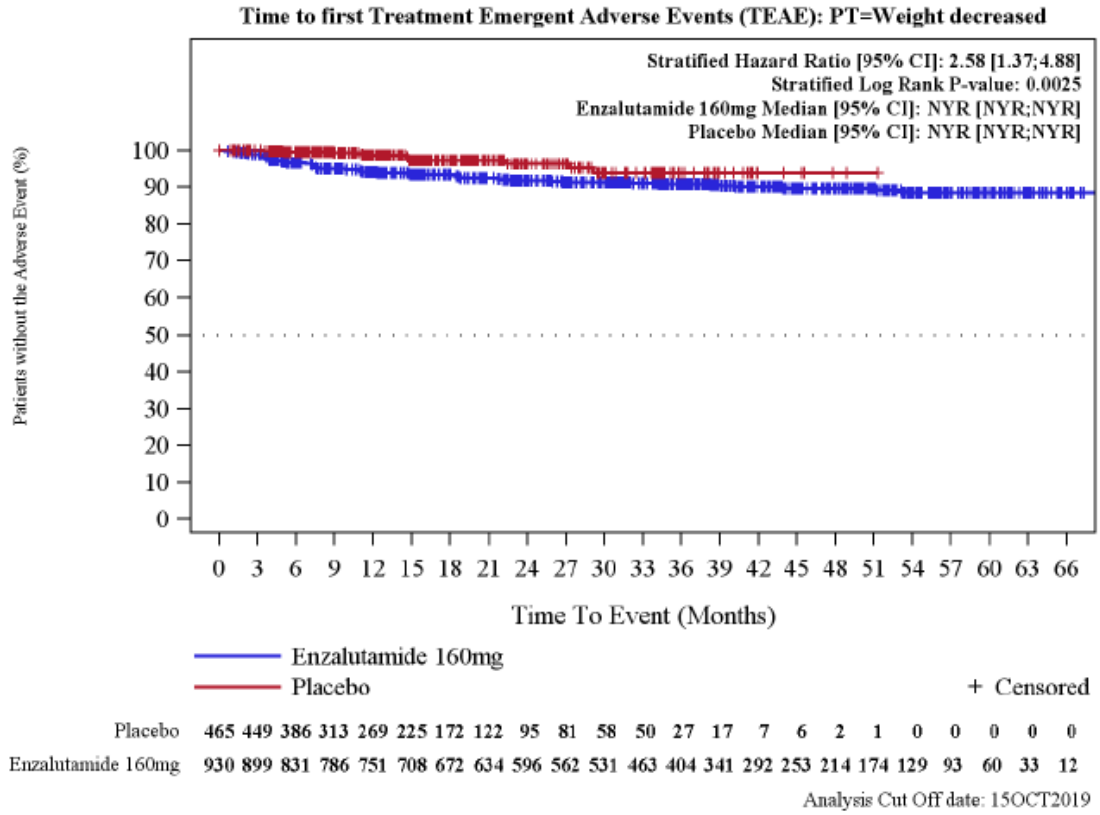

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Untersuchungen (SOC) – Gewichtsabnahme (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

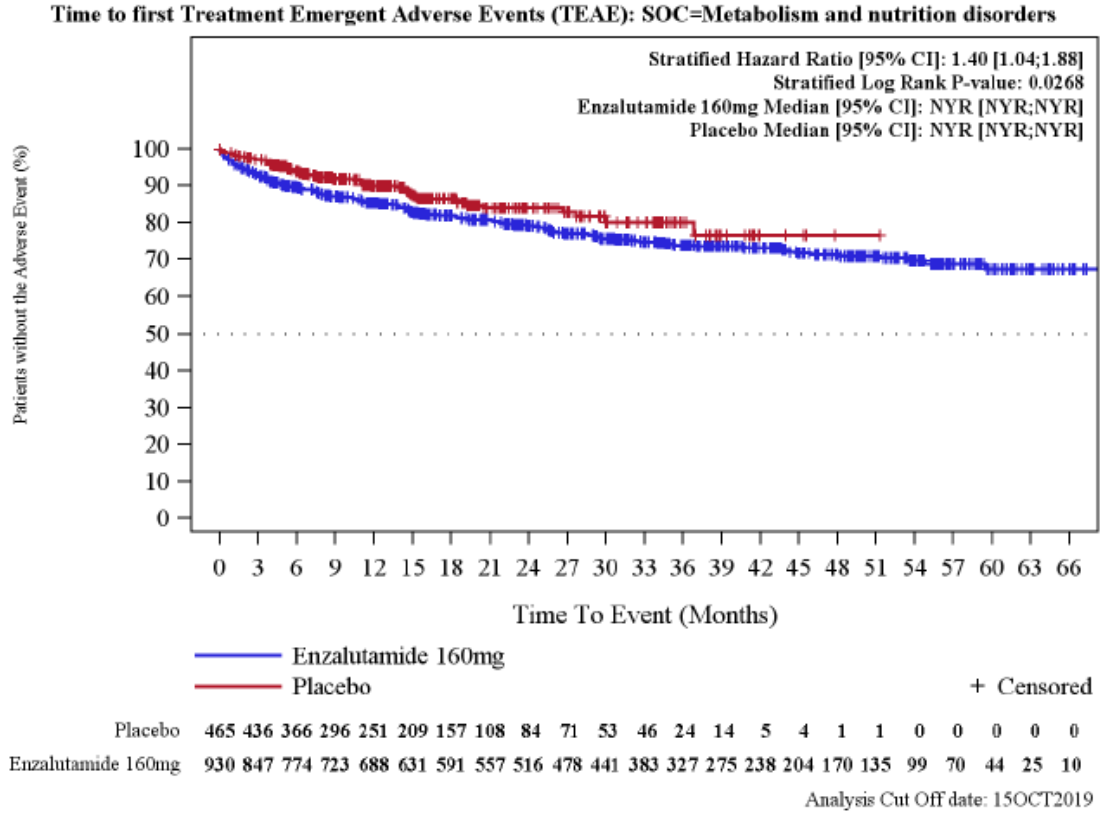

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

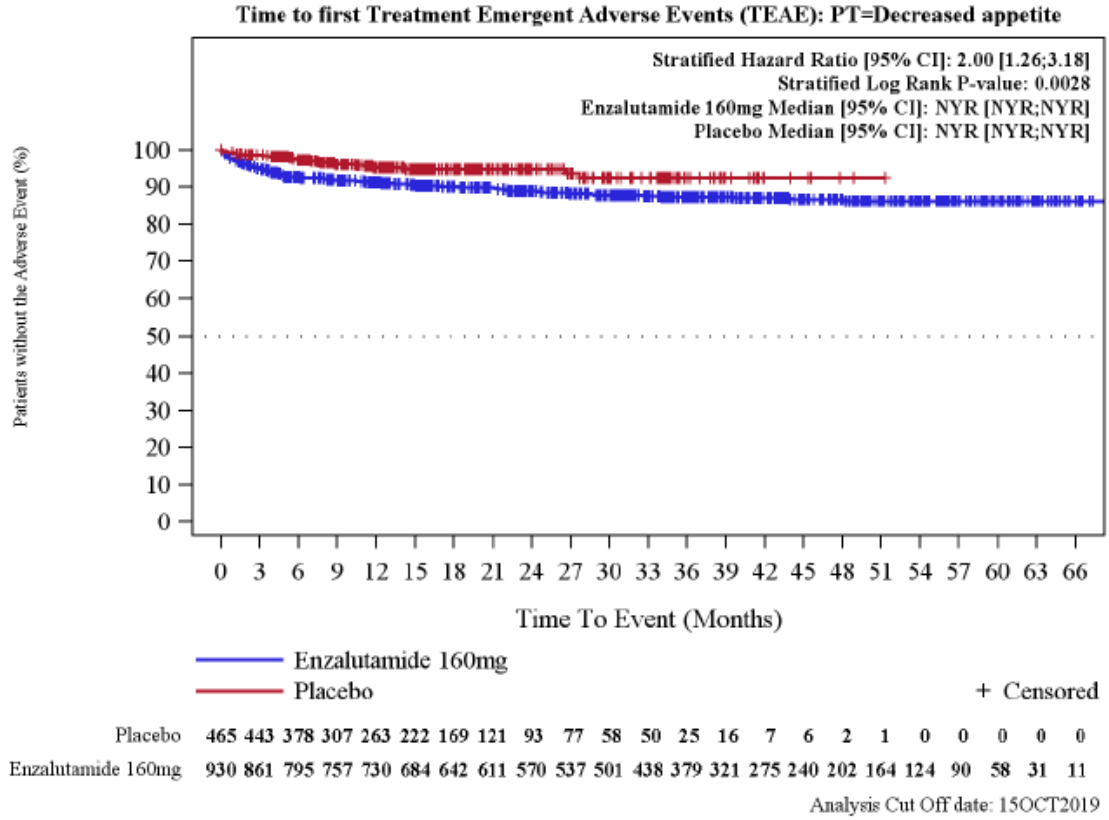

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Apettitabnahme (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

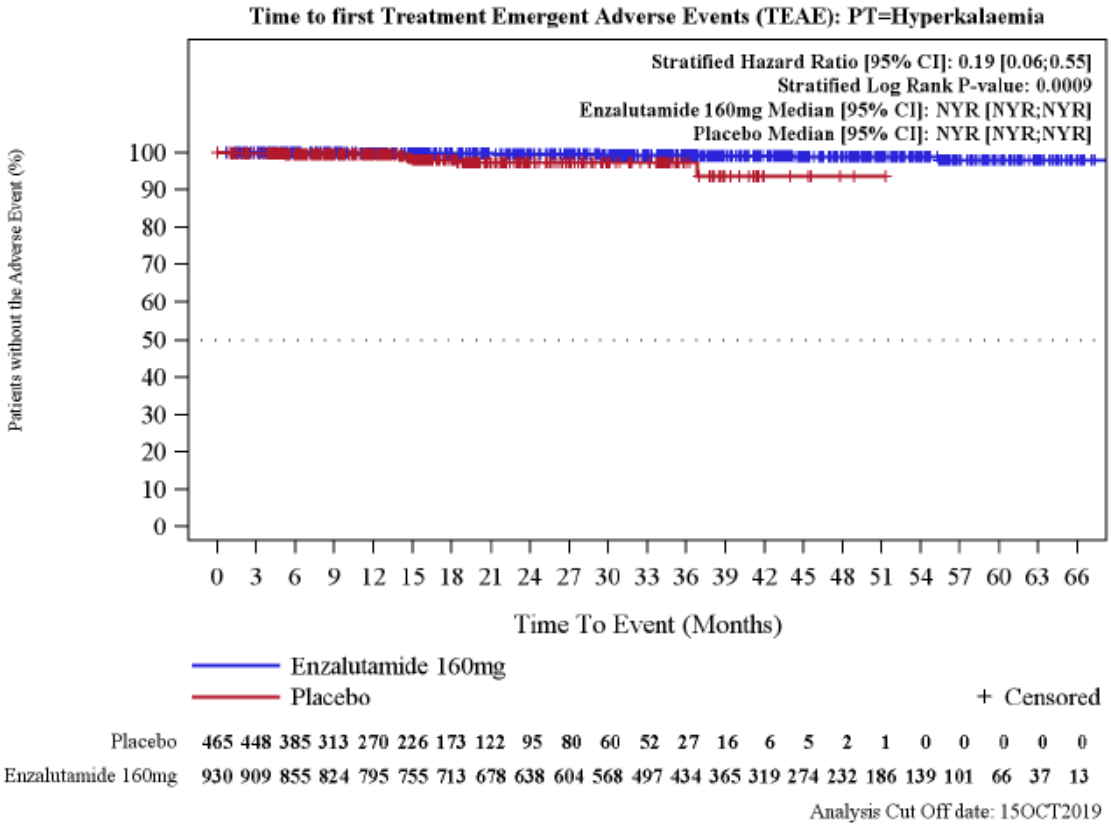

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Hyperkaliämie (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

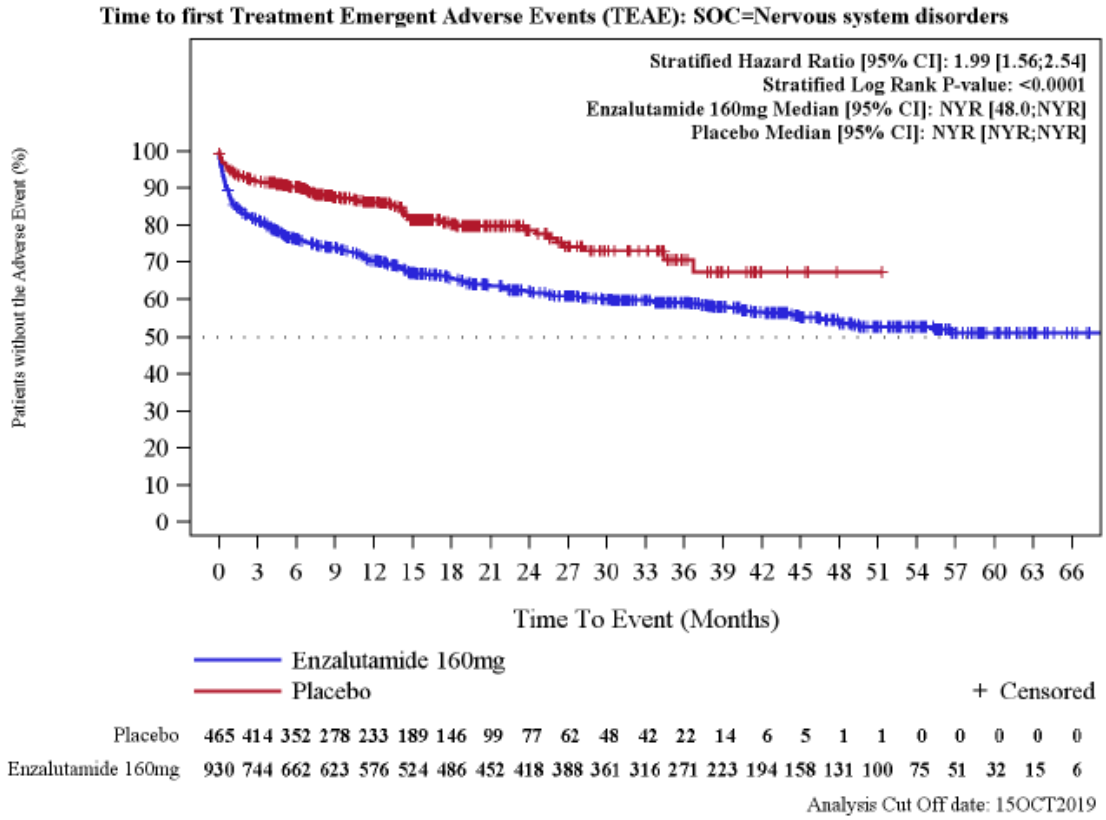

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

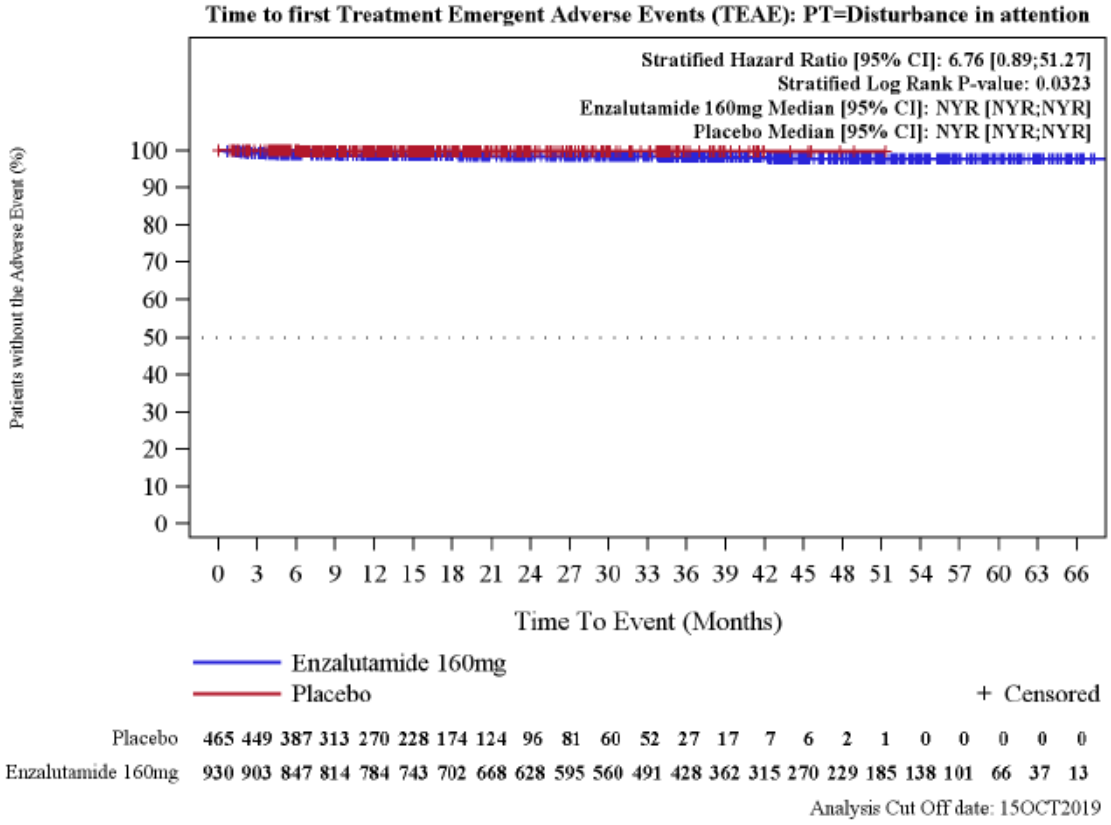

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Aufmerksamkeitsstörung (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

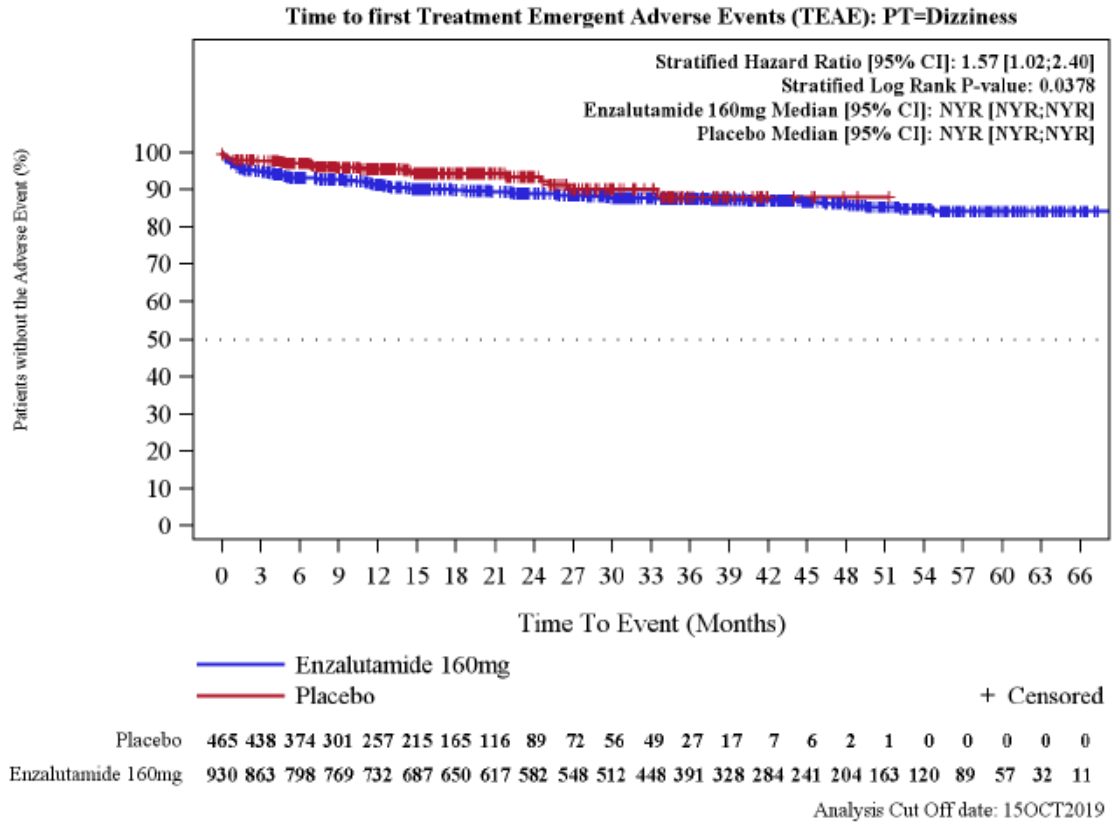

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Schwindelgefühl (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

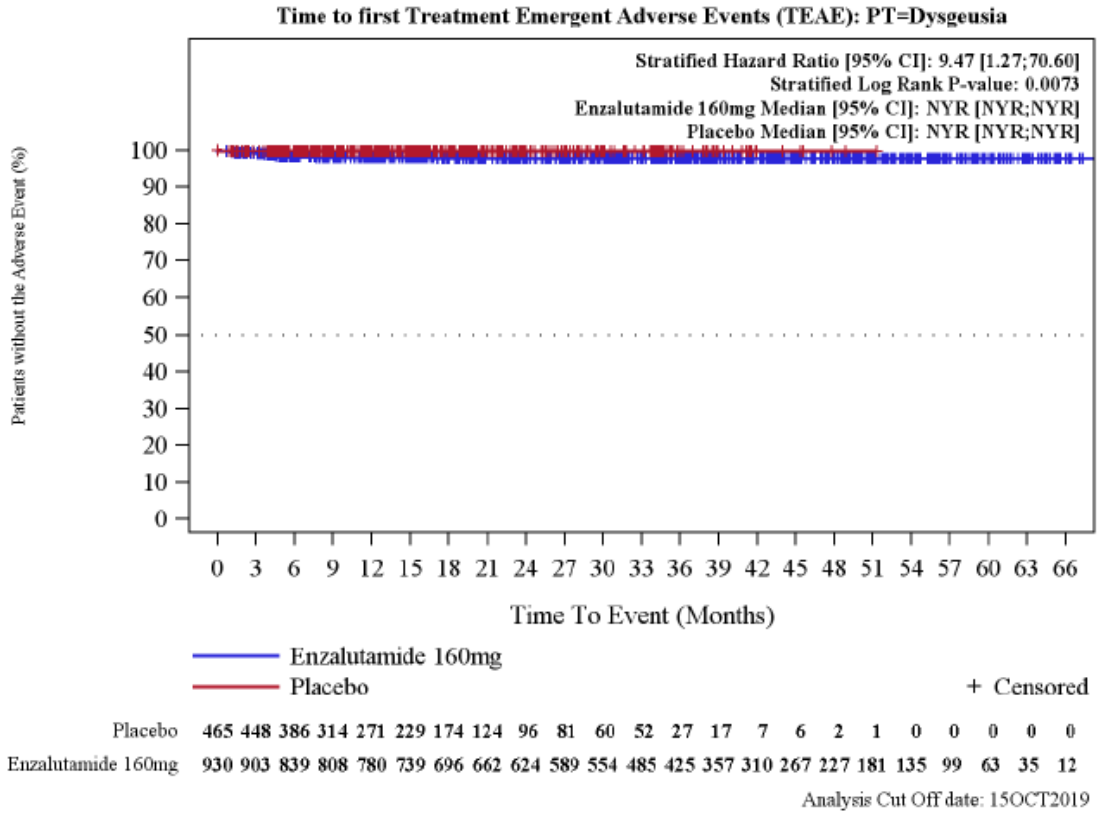

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

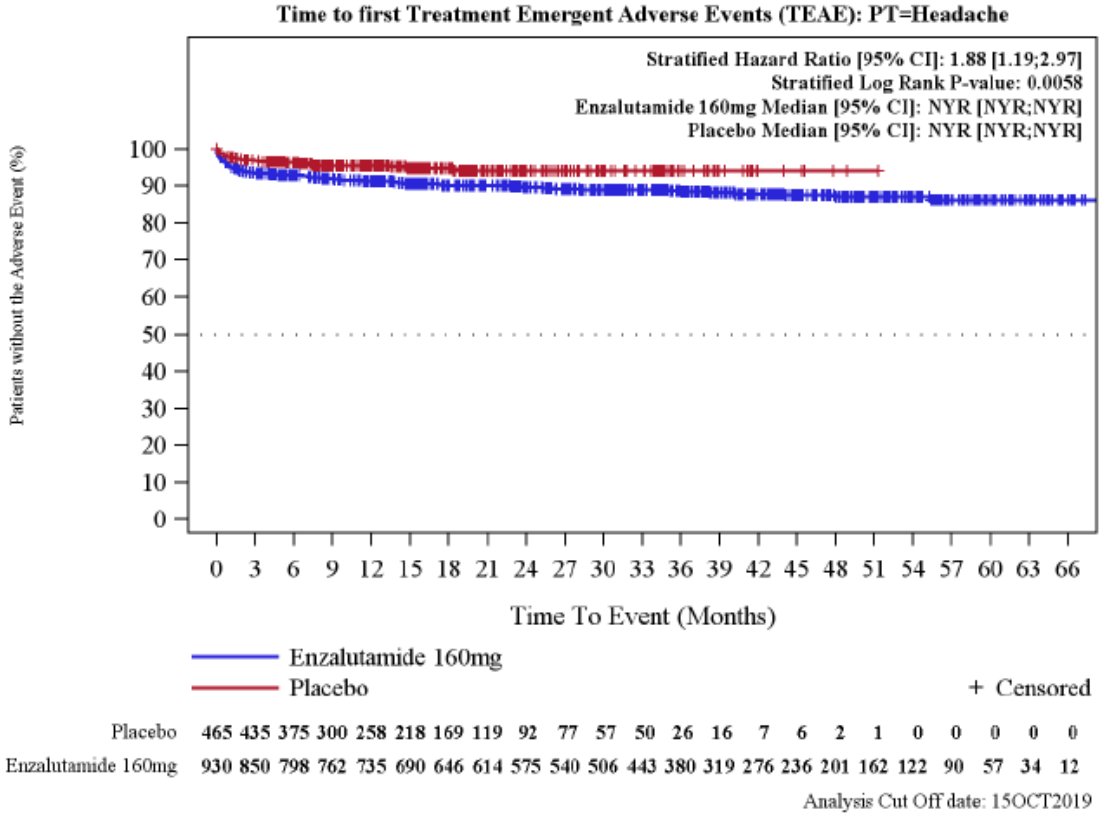

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Kopfschmerz (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

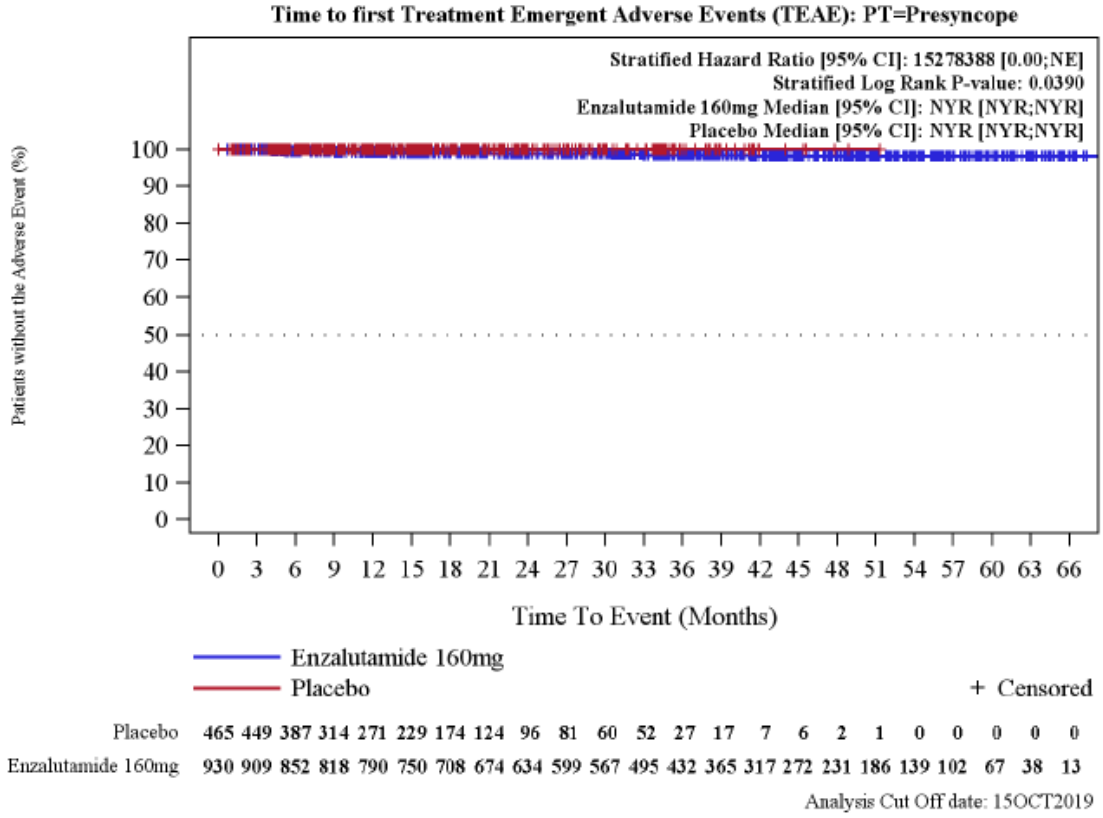

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Präsynkope (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

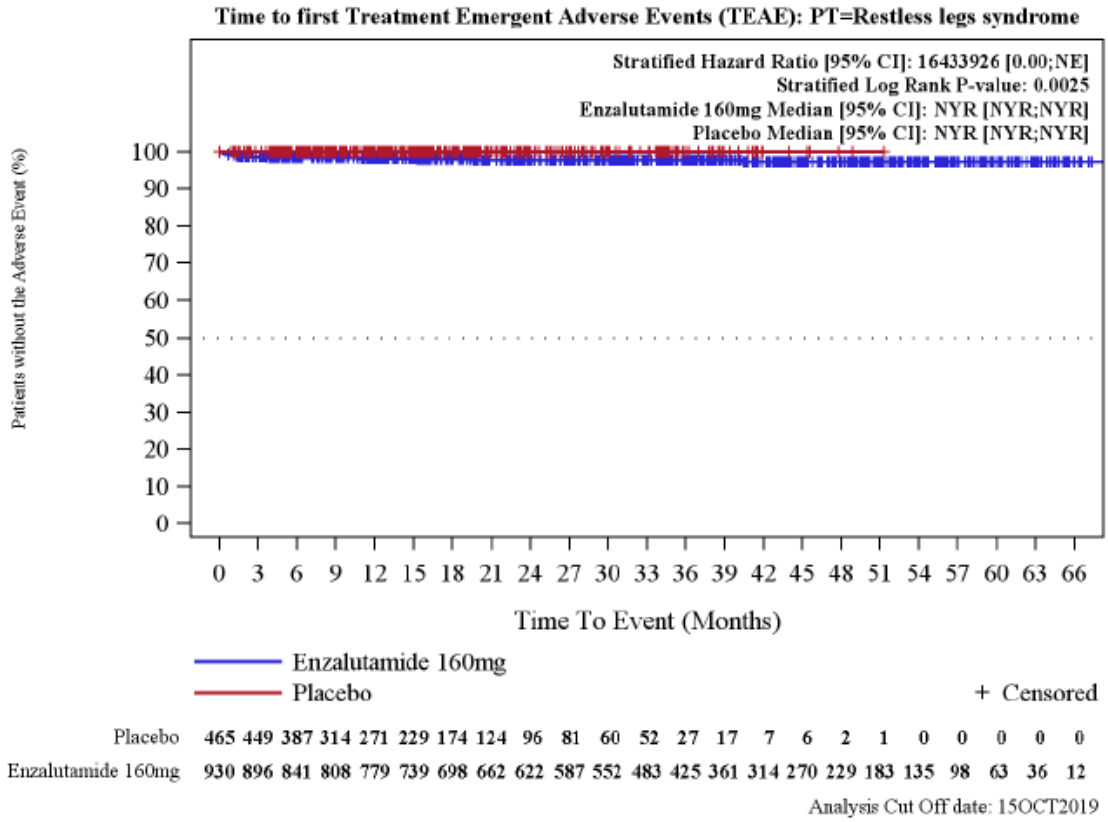

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – *Restless-Legs* Syndrom (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

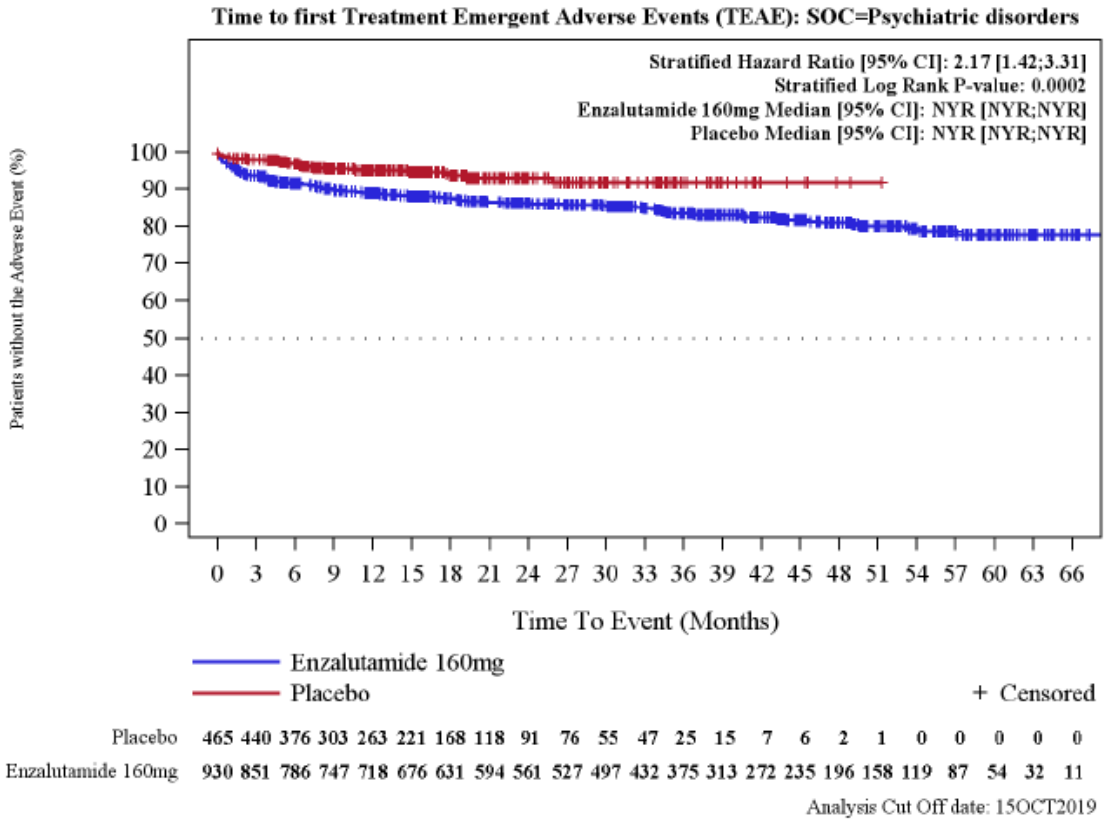

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

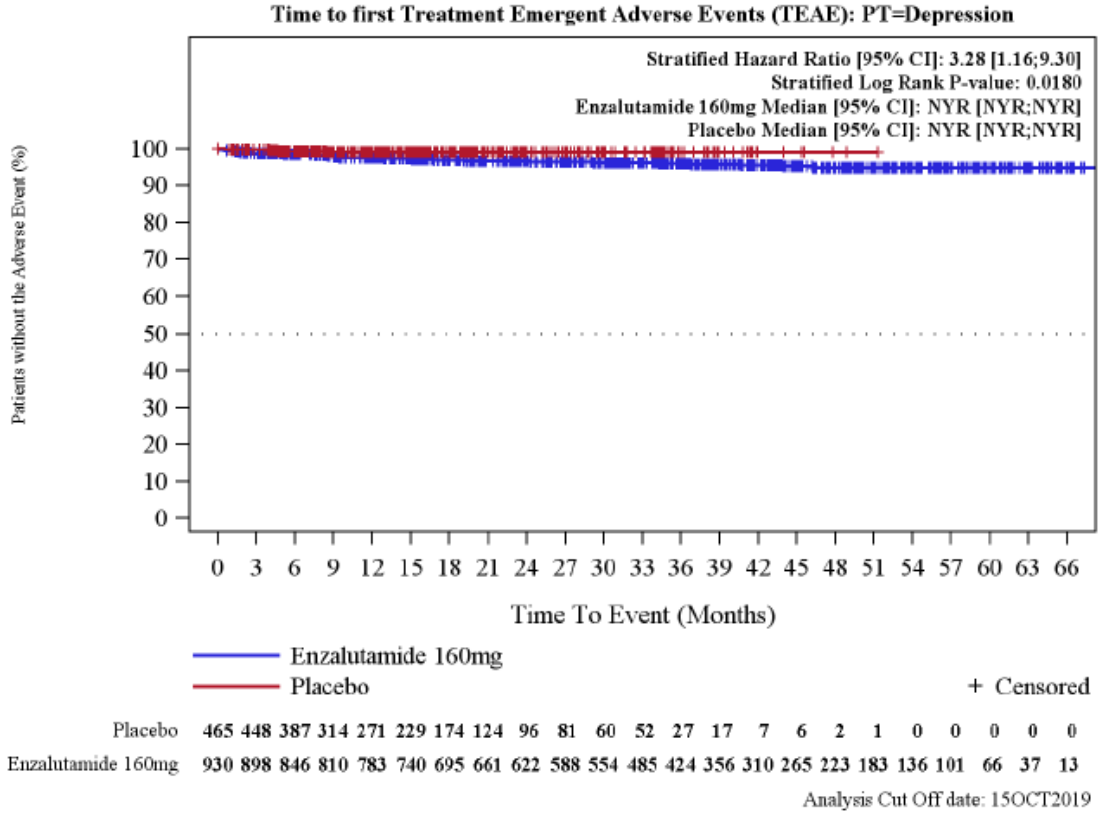

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Depression (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

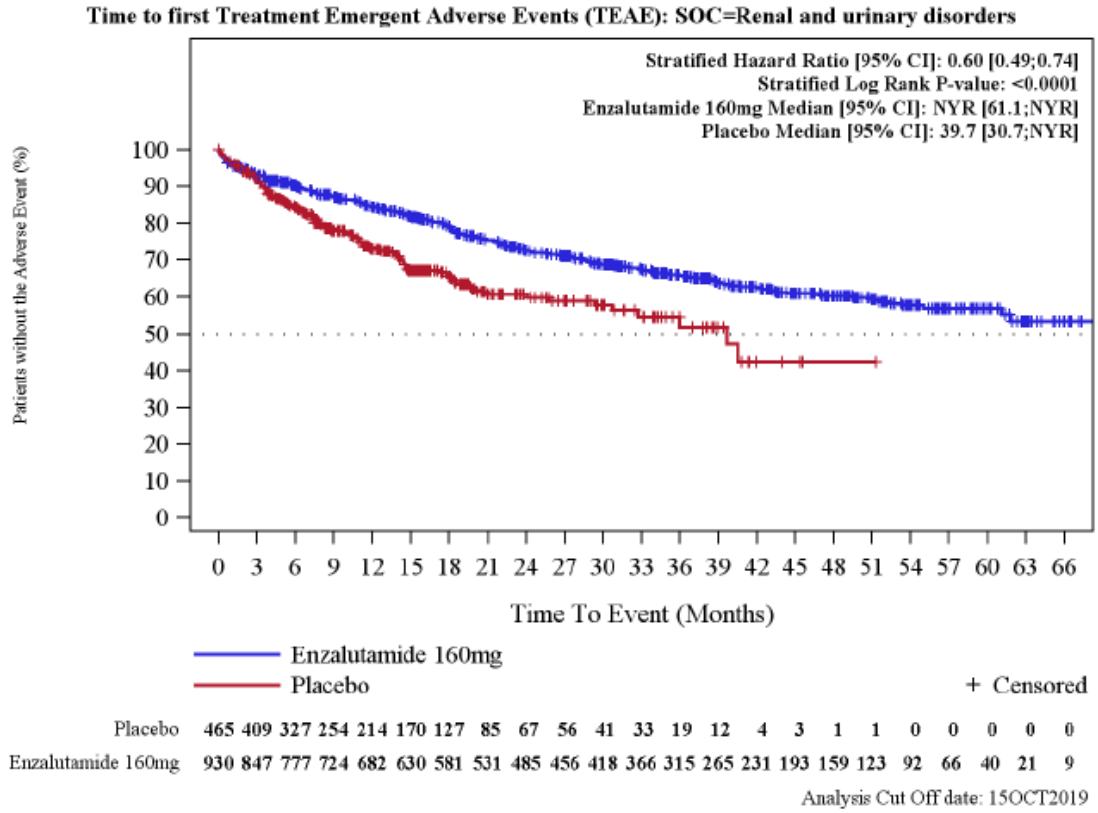

Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

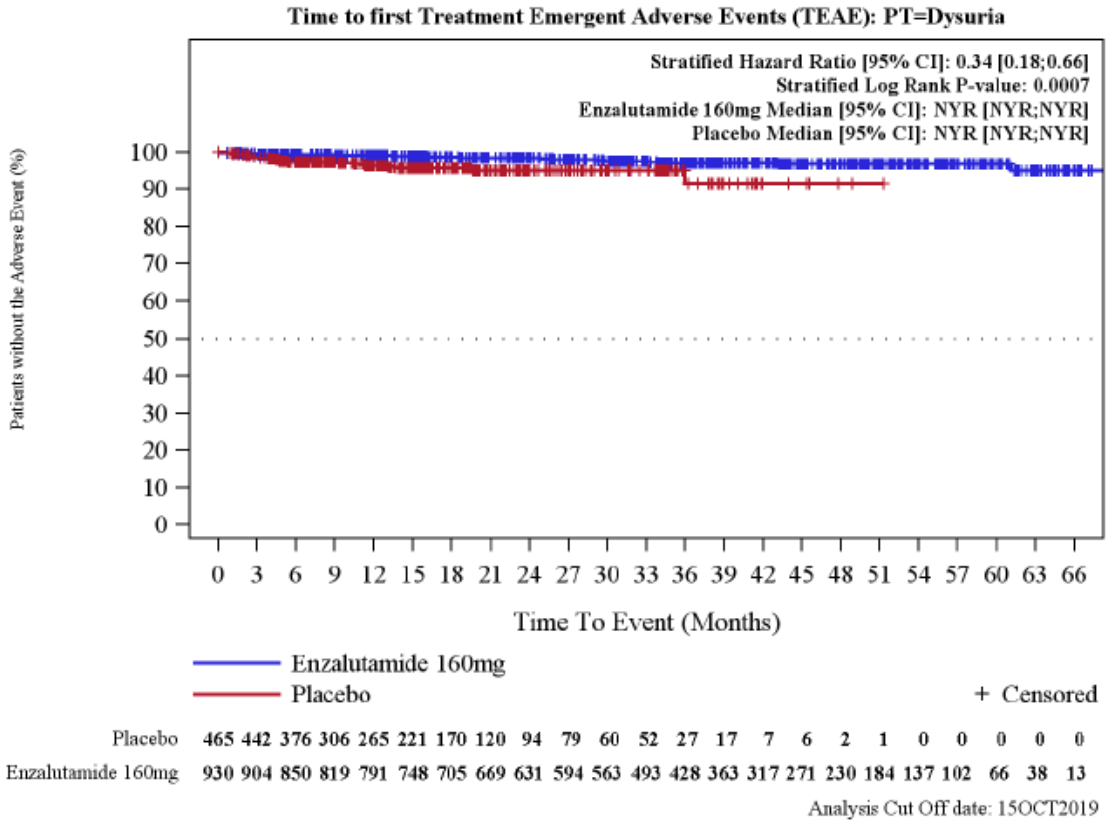

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Dysurie (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

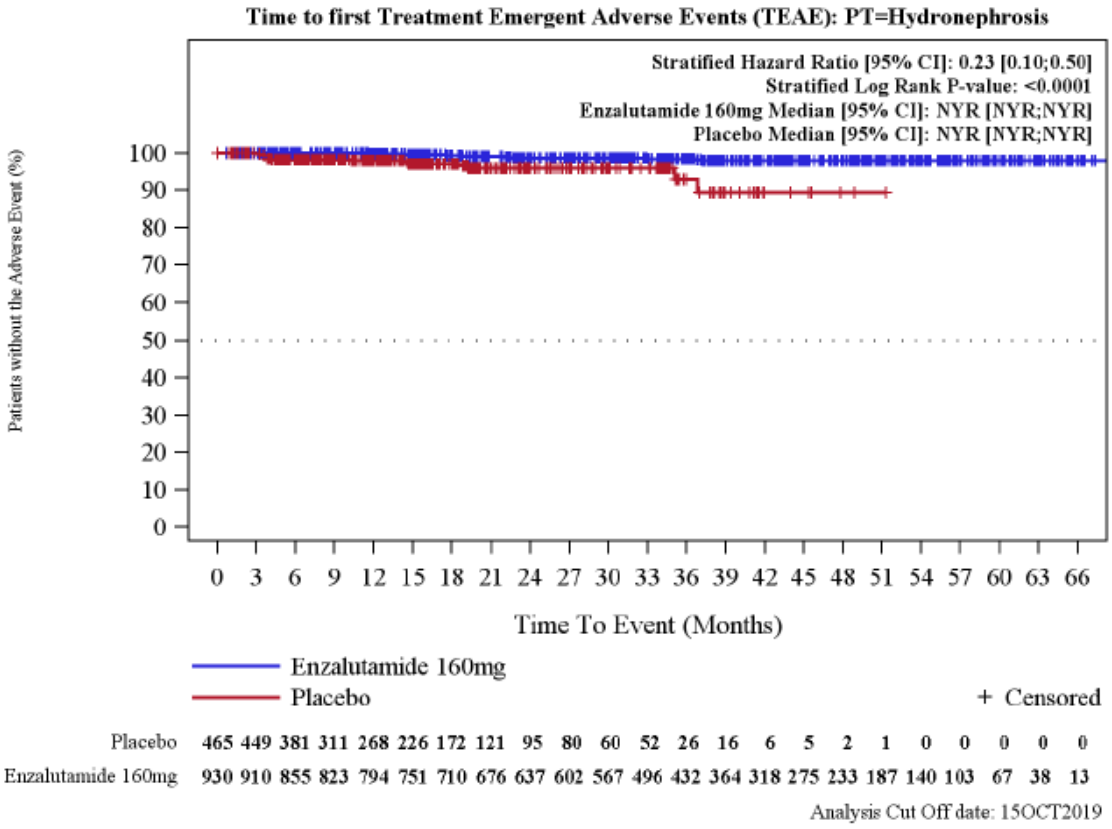

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Hydronephrosie (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

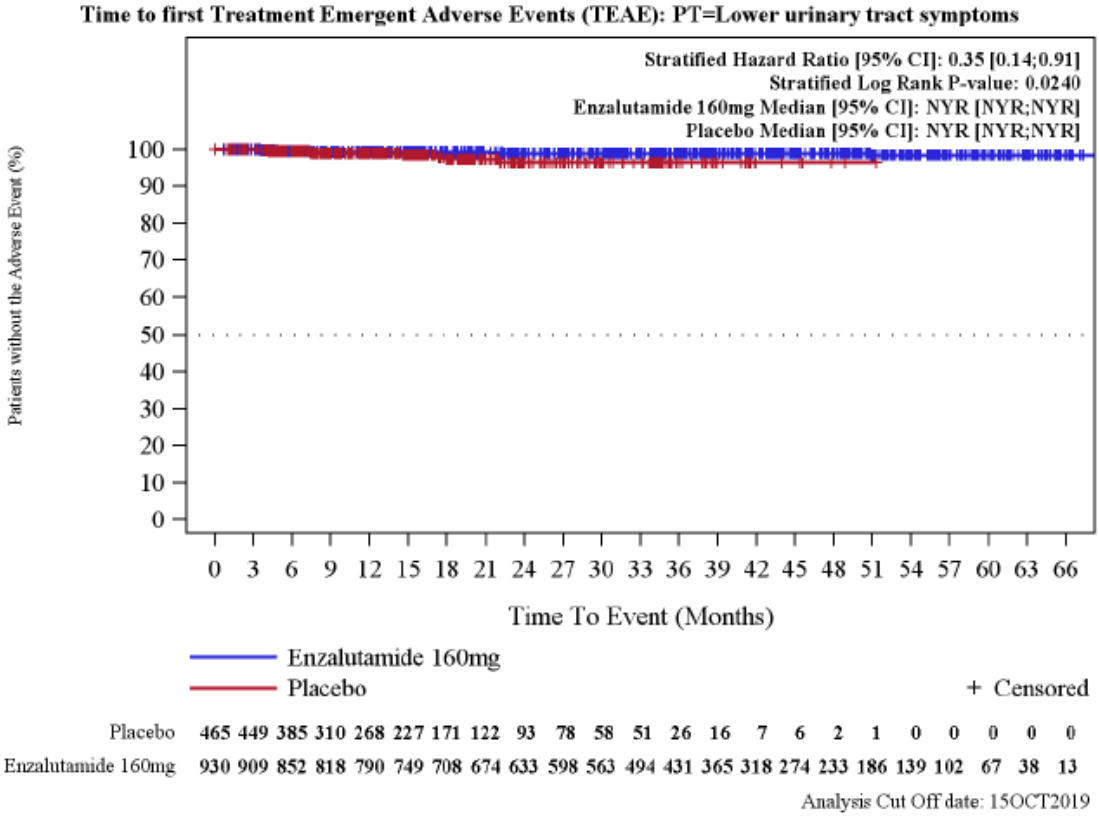

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Symptome der unteren Harnwege (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

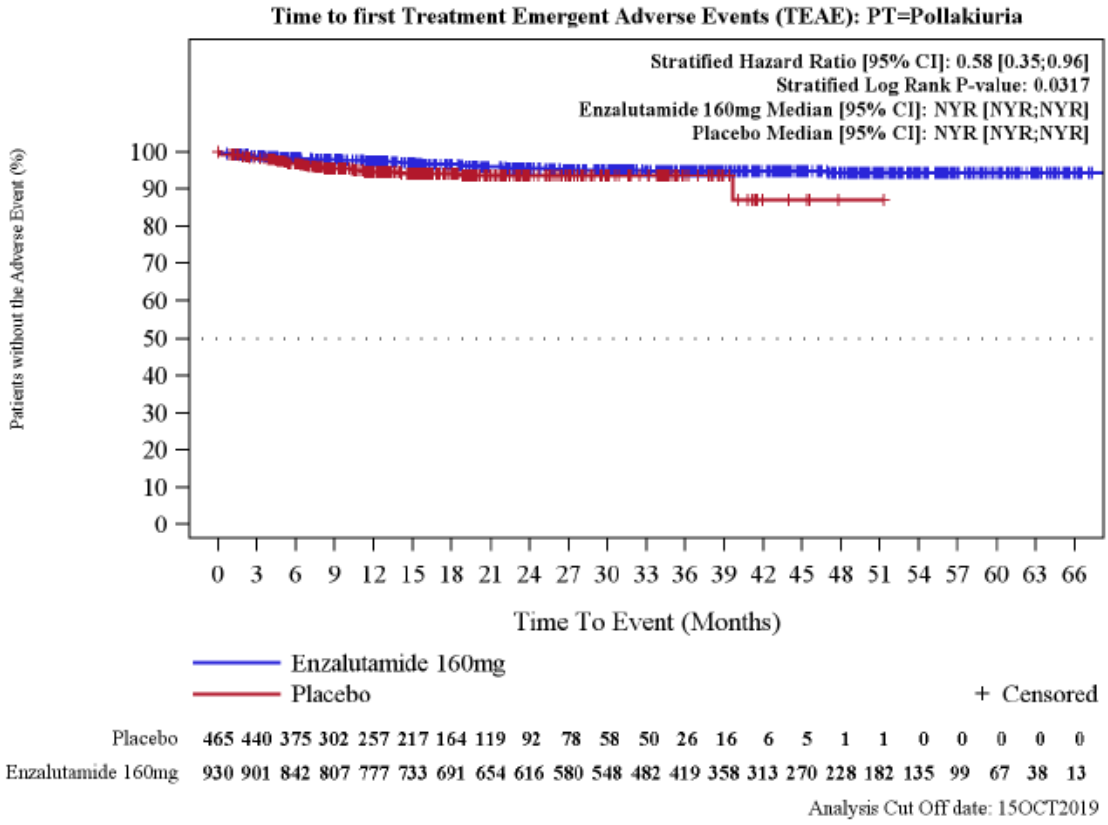

Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Pollakisurie (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

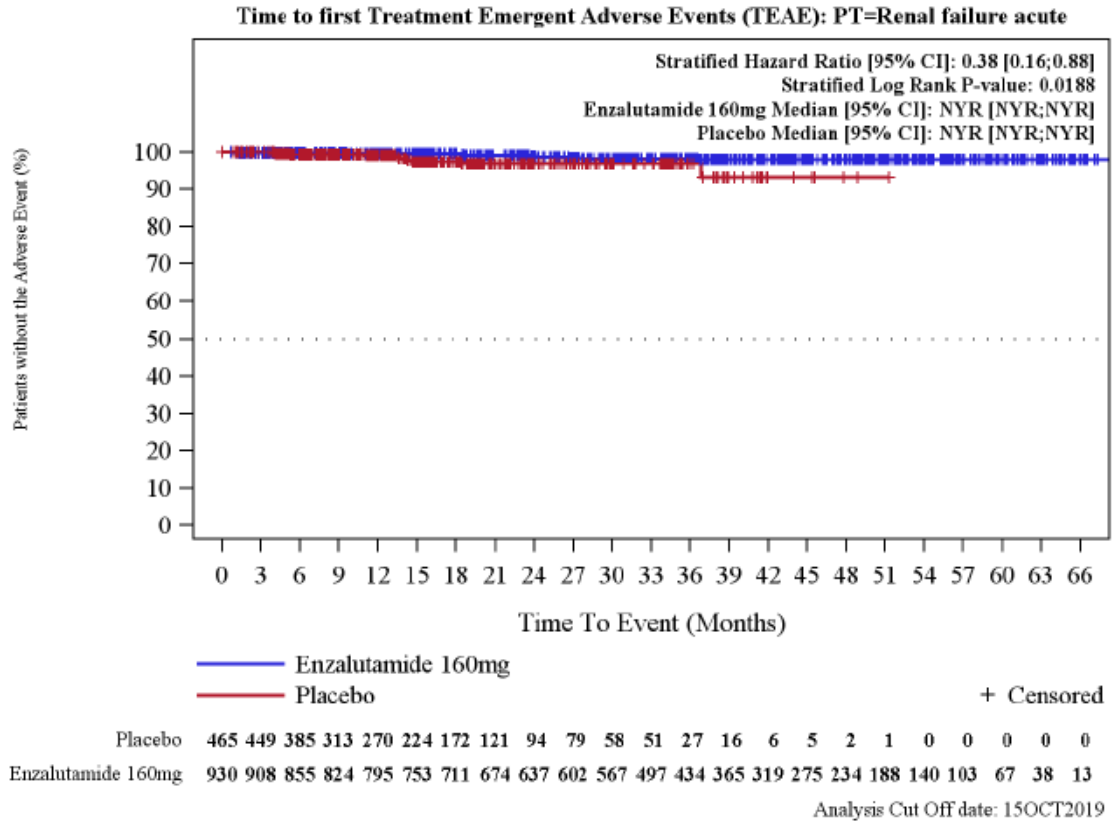

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

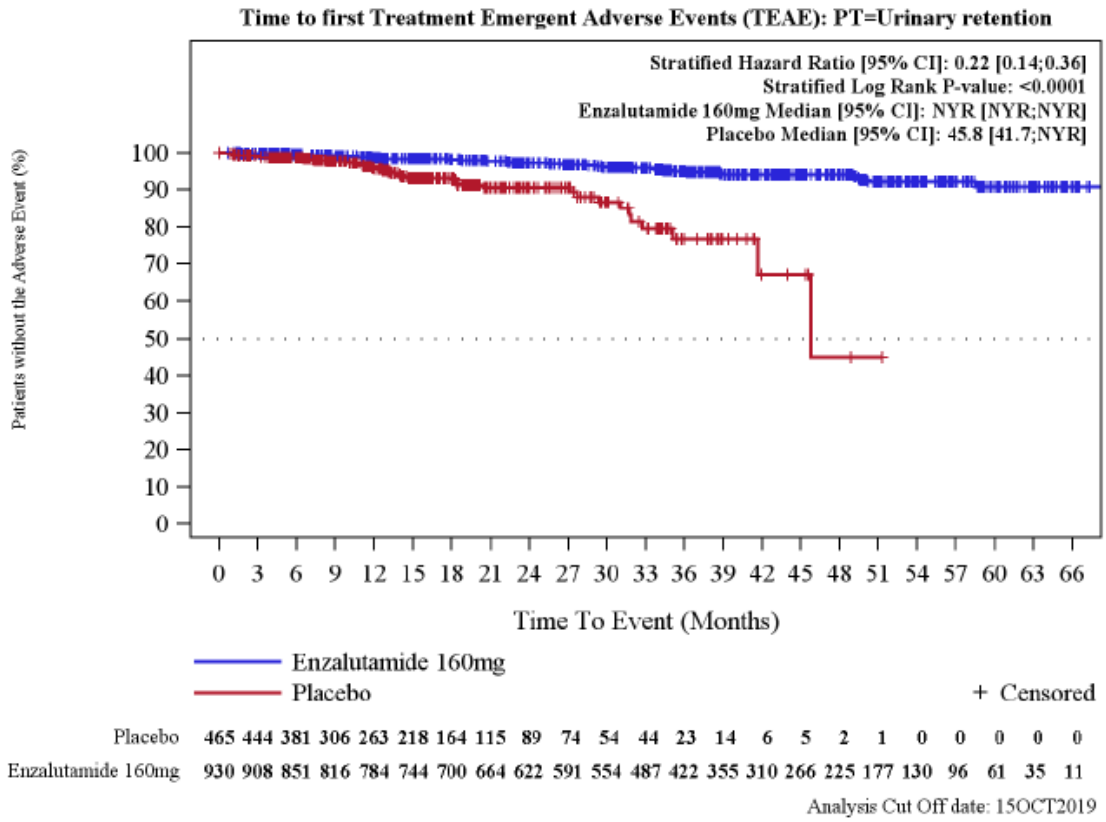

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

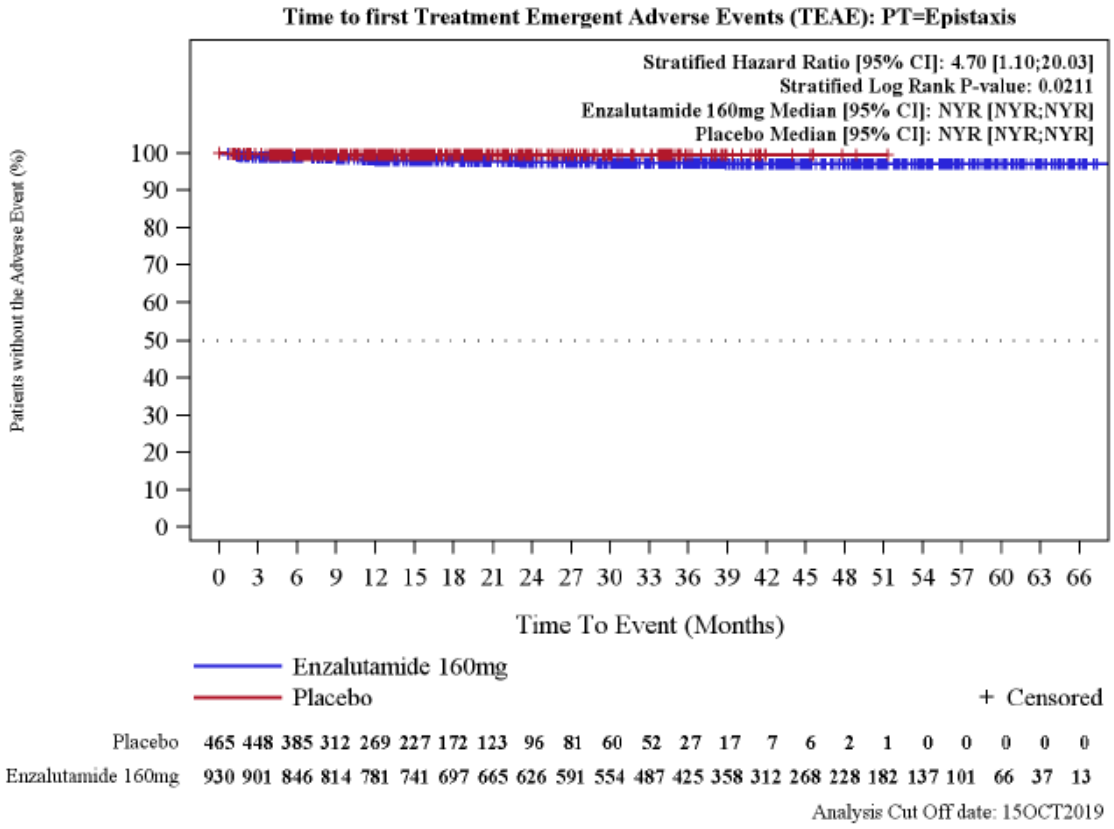

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Epistaxis (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

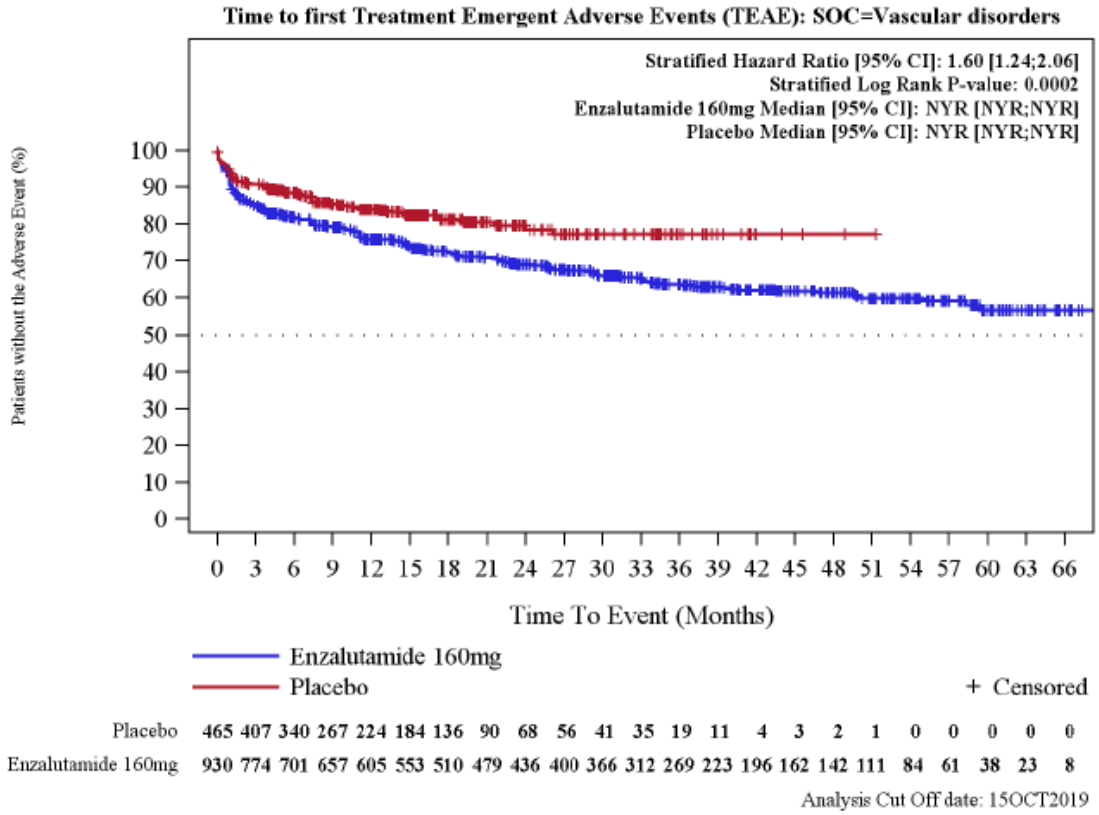

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

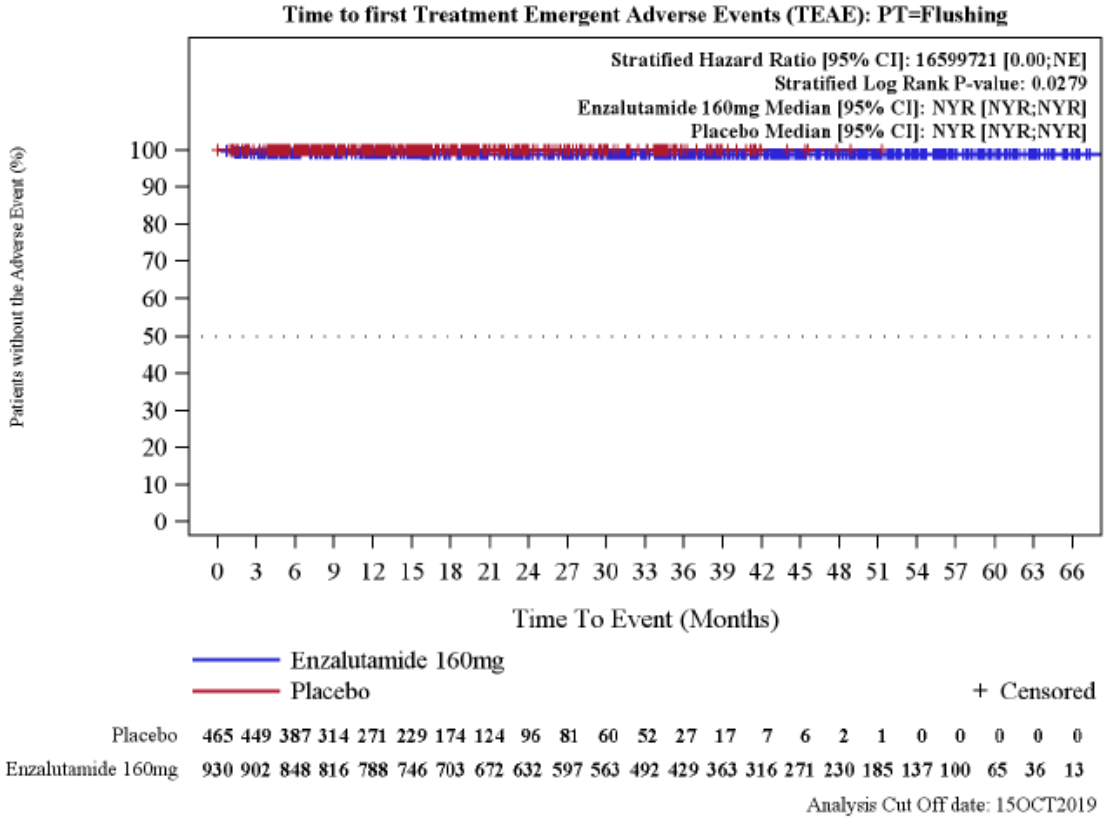

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzegefühl (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

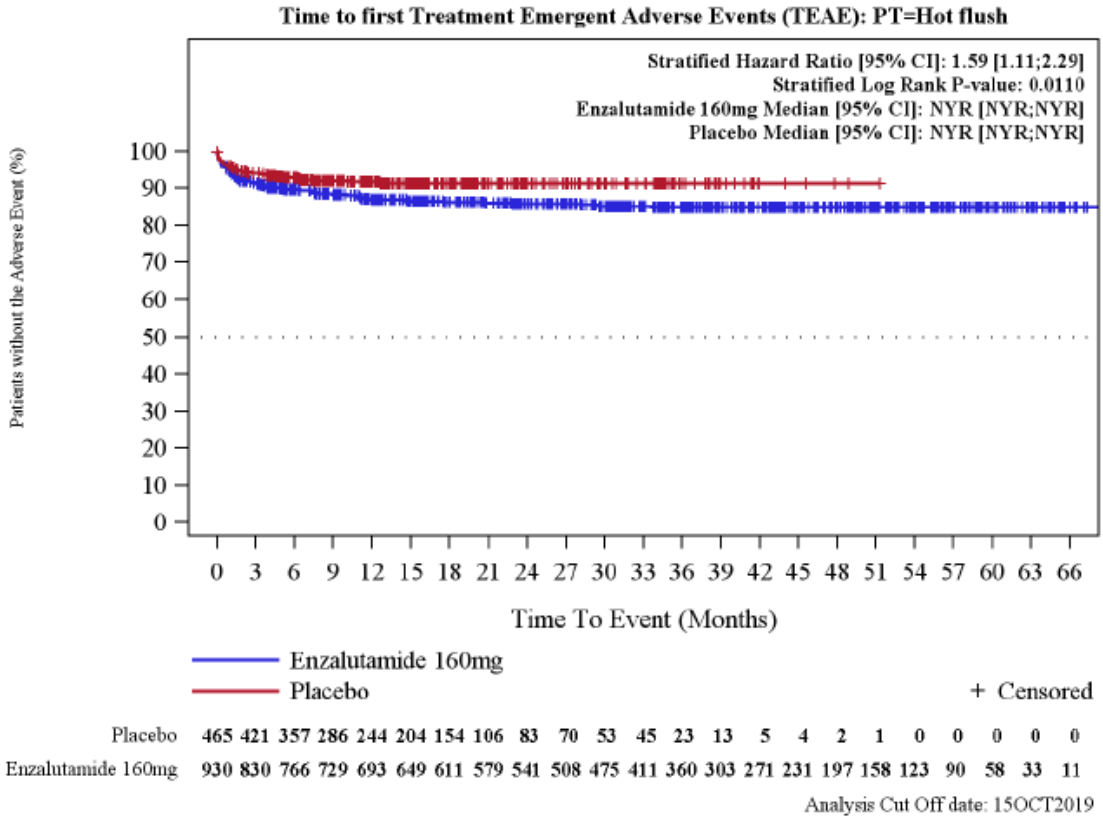

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzewallung (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

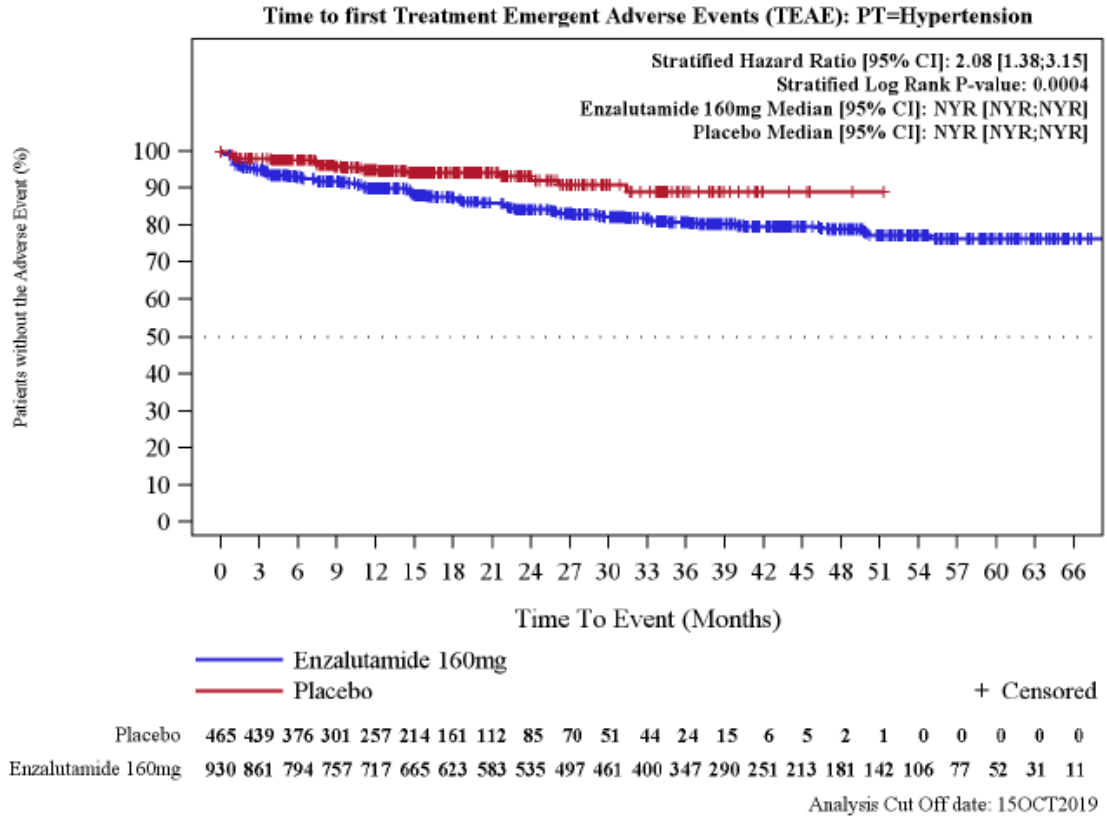

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hypertonie (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT			ADT			Enzalutamid + ADT vs. ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	*Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)							
PROSPER	930	75 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	10 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,21 [1,13; 4,32] p = 0,0181
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)							
PROSPER	930	38 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	3 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,30 [1,31; 14,07] p = 0,0087
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)							
PROSPER	930	61 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	8 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,16 [1,02; 4,59] p = 0,0399
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)							
PROSPER	930	81 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	46 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,29; 0,63] p < 0,0001
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Hämaturie (PT)							
PROSPER	930	29 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	17 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,24; 0,84] p = 0,0103
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)							
PROSPER	930	7 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	7 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,09; 0,83] p = 0,0147
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)							
PROSPER	930	9 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	9 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,18 [0,07; 0,50] p = 0,0003

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT			ADT			Enzalutamid + ADT vs. ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	*Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)							
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Lungenembolie (PT)							
PROSPER	930	5 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	5 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,25 [0,07; 0,92] p = 0,0254
Gefäßerkrankungen (SOC)							
PROSPER	930	70 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	14 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [1,05; 3,35] p = 0,0315
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hypertonie (PT)							
PROSPER	930	54 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	10 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,19 [1,11; 4,32] p = 0,0206

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*

Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich ebenfalls sowohl positive als auch negative Effekte unter einer Behandlung mit Enzalutamid.

Ein höheres Auftreten an schweren unerwünschten Ereignissen konnte in Bezug auf die SOC „Generelle Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort“ (HR = 2,21 (95 %-KI [1,13; 4,32]), p = 0,0181) beobachtet werden. Der zugehörige PT einer Fatigue macht mit der Hälfte aller Ereignisse (4,1 %/8,1 %) im Enzalutamid-Arm einen Haupttreiber der SOC aus. Auch die schweren Fälle einer Fatigue weisen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Enzalutamid auf (HR = 4,30 (95 %-KI [1,31; 14,07]), p = 0,0087). Während der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Enzalutamid hinsichtlich der Gefäßerkrankungen (HR = 1,87 [1,05; 3,35]), p = 0,0315) ebenfalls durch das Ereignis einer Hypertonie (HR = 2,19 (95 %-KI [1,11; 4,32]), p = 0,0206) getrieben wird, ergibt sich der negative Effekt in Bezug auf die Erkrankungen des Nervensystems (HR = 2,16 (95 %-KI [1,02; 4,59]), p = 0,0399) nur auf Ebene der SOC.

Die statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von Enzalutamid zeigten sich insbesondere für die schweren unerwünschten Ereignisse der Niere und Harnwege (HR = 0,43 (95 %-KI [0,29; 0,63]), p < 0,0001). Allerdings waren diese positiven Effekte nicht nur auf die SOC beschränkt, sondern konnte auch für die PTs „Hämaturie“ (HR = 0,45 (95 %-KI [0,24; 0,84]), p = 0,0103), „akutes Nierenversagen“ (HR = 0,28 (95 %-KI [0,09; 0,83]), p = 0,0147) und „Harnretention“ (HR = 0,18 (95 %-KI [0,07; 0,50]), p = 0,0003) beobachtet werden. Darüber hinaus konnte ein statistisch signifikant geringeres Auftreten an Lungenembolien beobachtet werden (HR = 0,25 (95 %-KI [0,07; 0,92]), p = 0,0254).

Die Inzidenzen der statistisch signifikant aufgetretenen schweren UE nach SOC und PT in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-64 entnommen werden.

Tabelle 4-64: Inzidenzen für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt **Systemorganklasse** ***Preferred Term***	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75 (8,1 %)	10 (2,2 %)	3 (3,4 %)
Fatigue	38 (4,1 %)	3 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems	61 (6,6 %)	8 (1,7 %)	4 (4,6 %)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	81 (8,7 %)	46 (9,9 %)	5 (5,7 %)
Hämaturie	29 (3,1 %)	17 (3,7 %)	1 (1,1 %)
akutes Nierenversagen	7 (0,8 %)	7 (1,5 %)	0 (0,0 %)
Harnretention	9 (1,0 %)	9 (1,9 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	–	–
Lungenembolie	5 (0,5 %)	5 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Gefäßerkrankungen	70 (7,5 %)	14 (3,0 %)	1 (1,1 %)
Hypertonie	54 (5,8 %)	10 (2,2 %)	1 (1,1 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

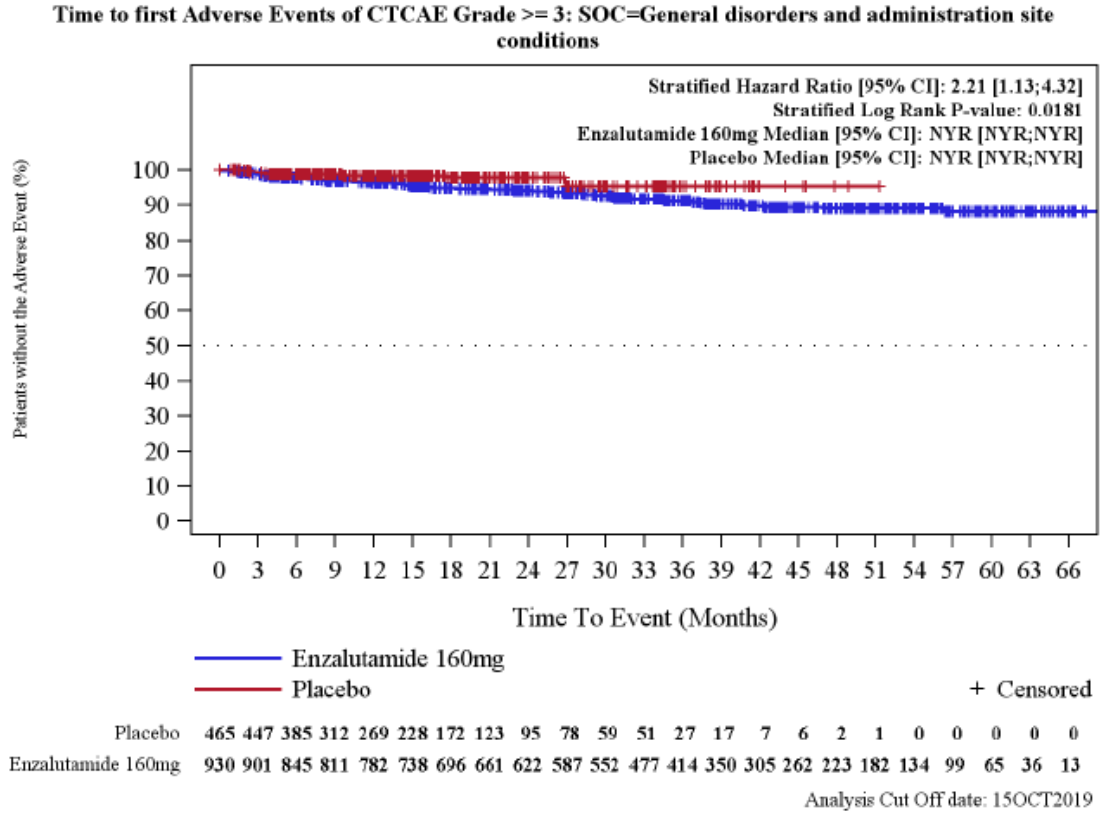

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

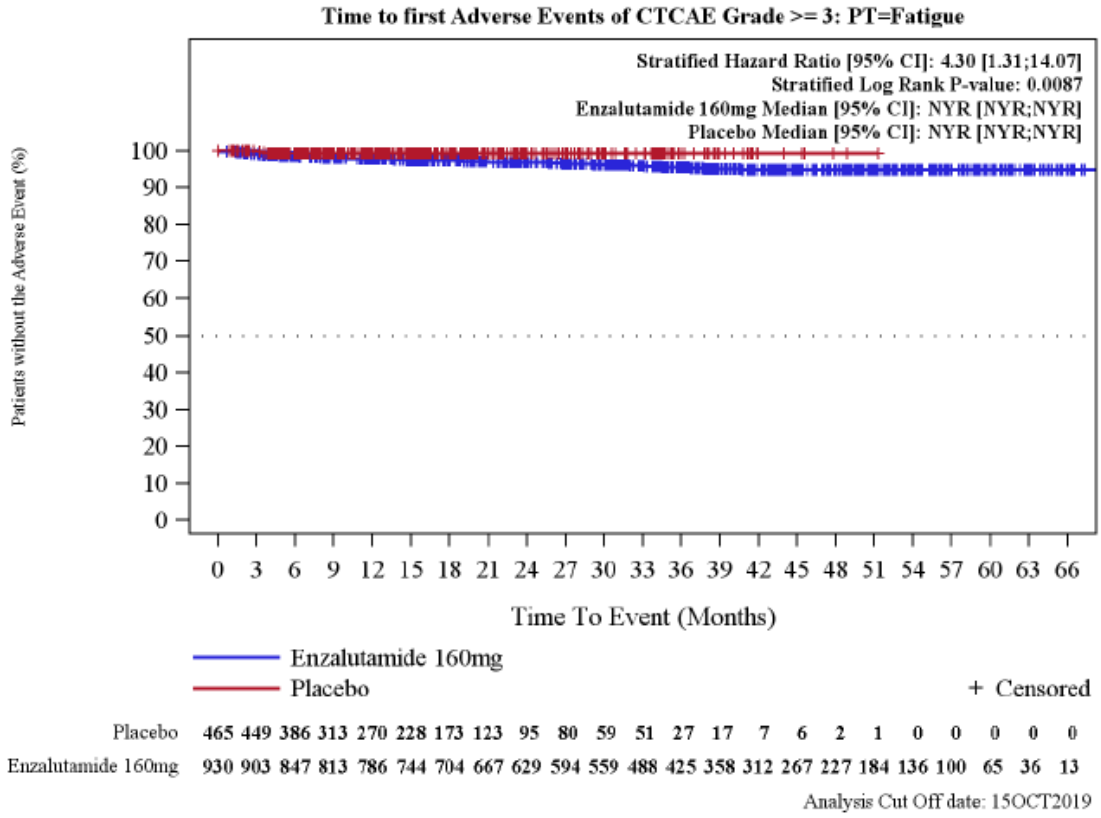

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

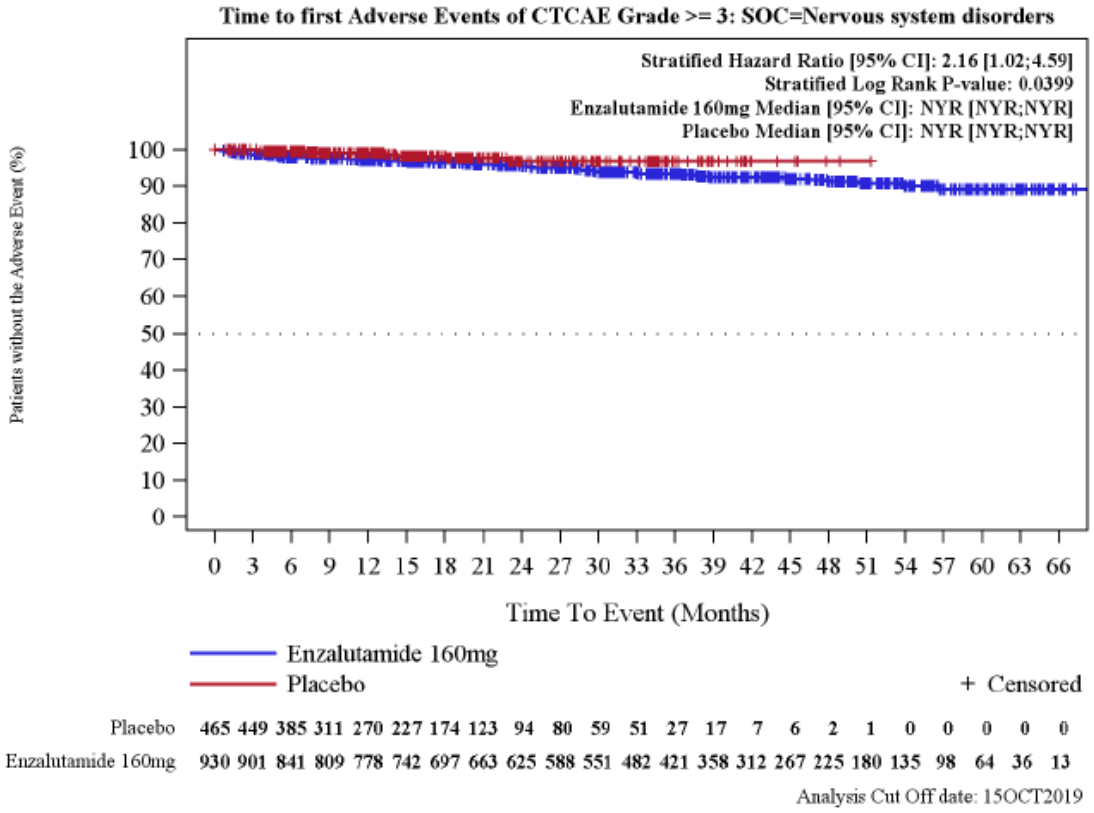

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

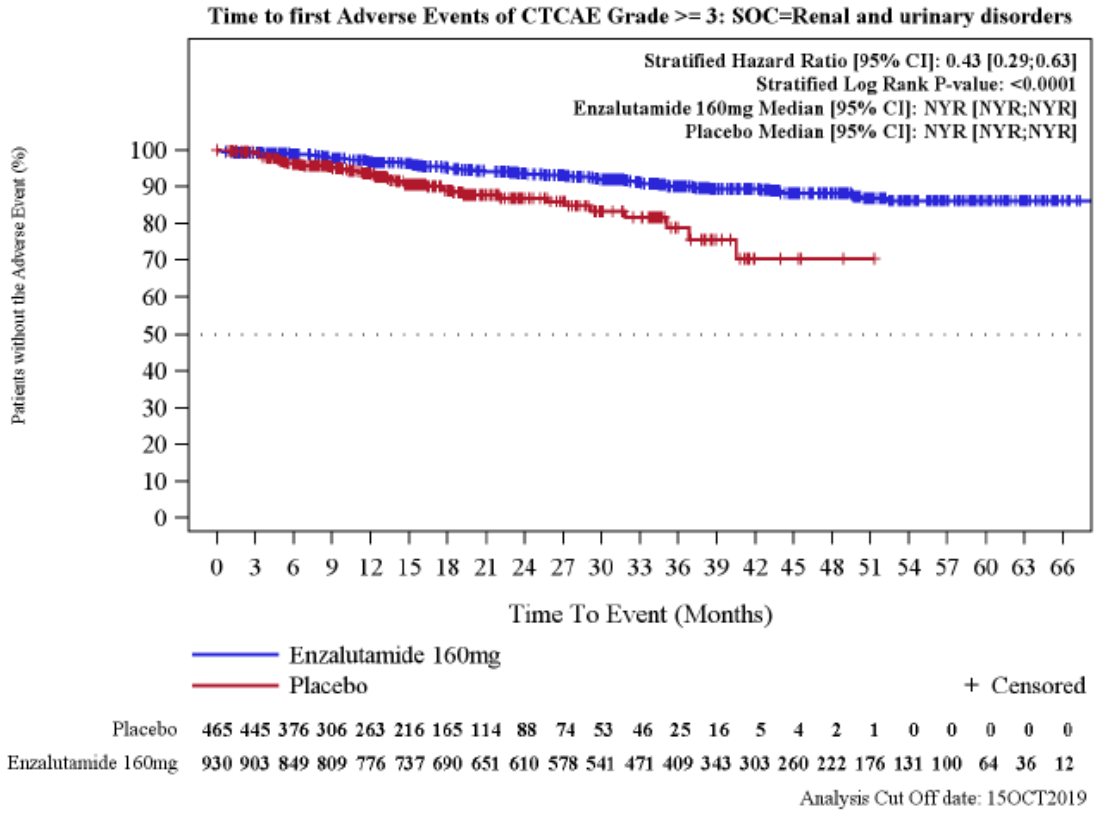

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

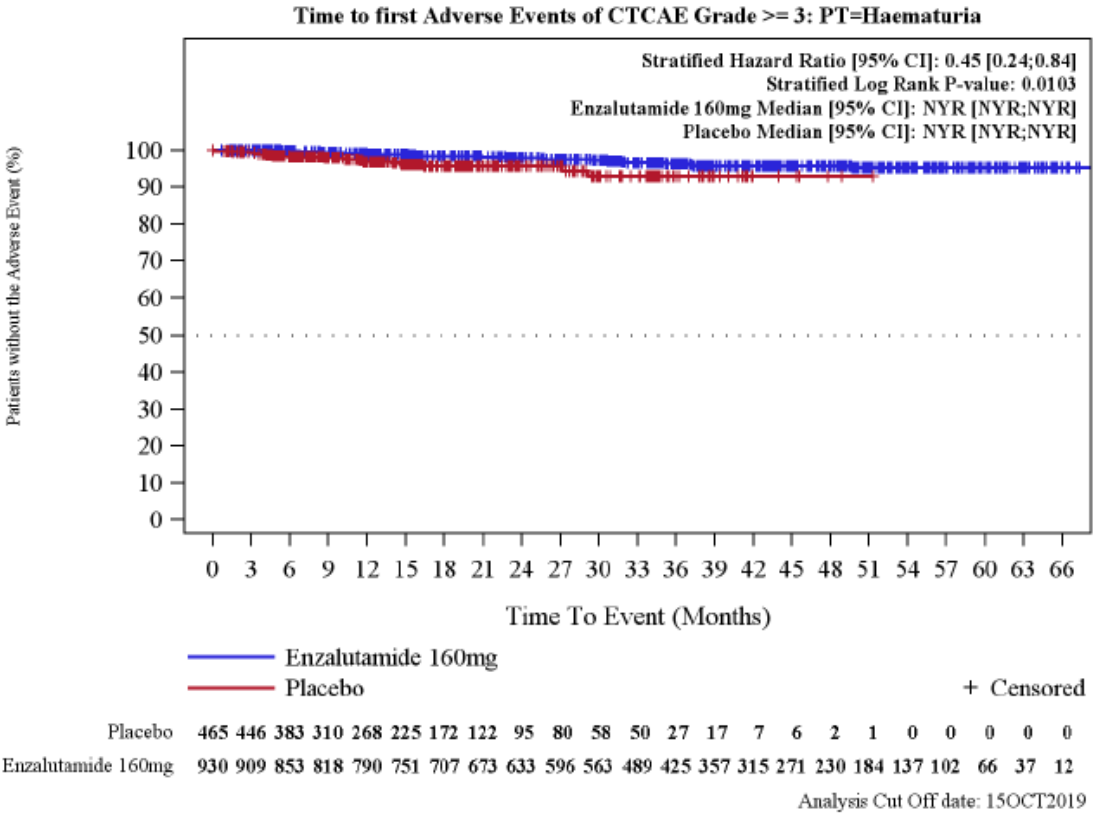

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Hämaturie (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

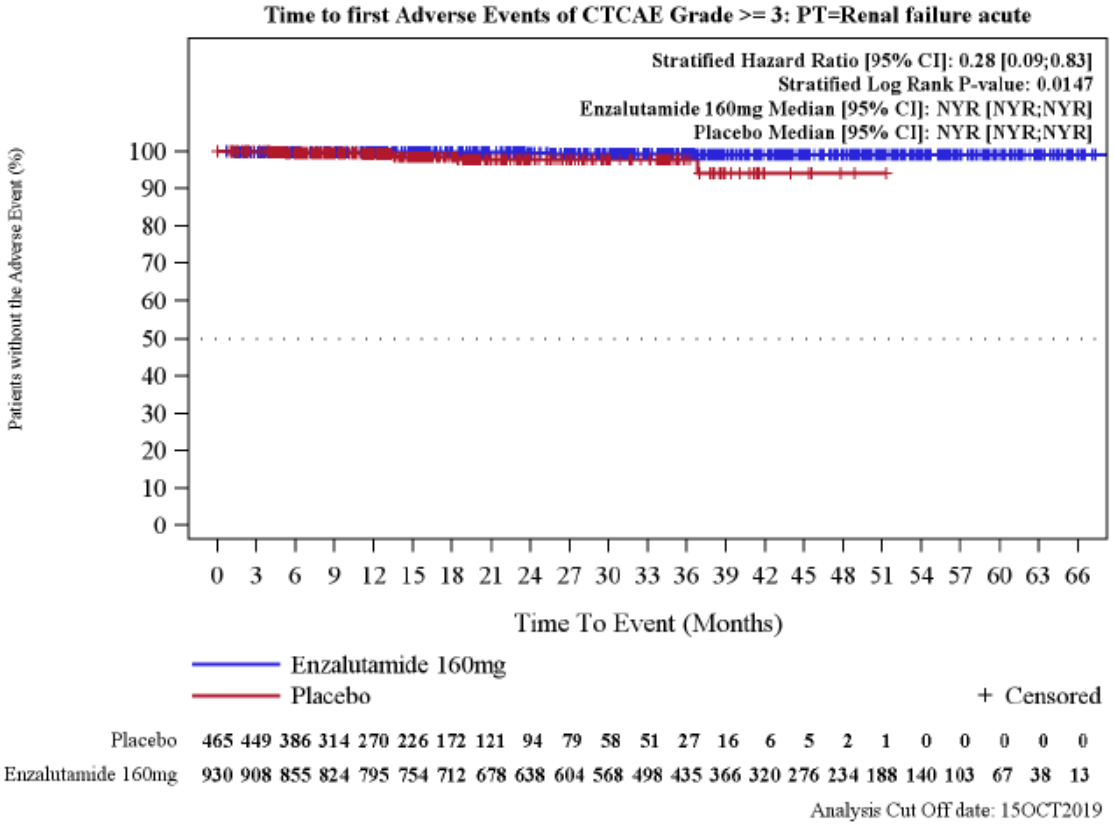

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

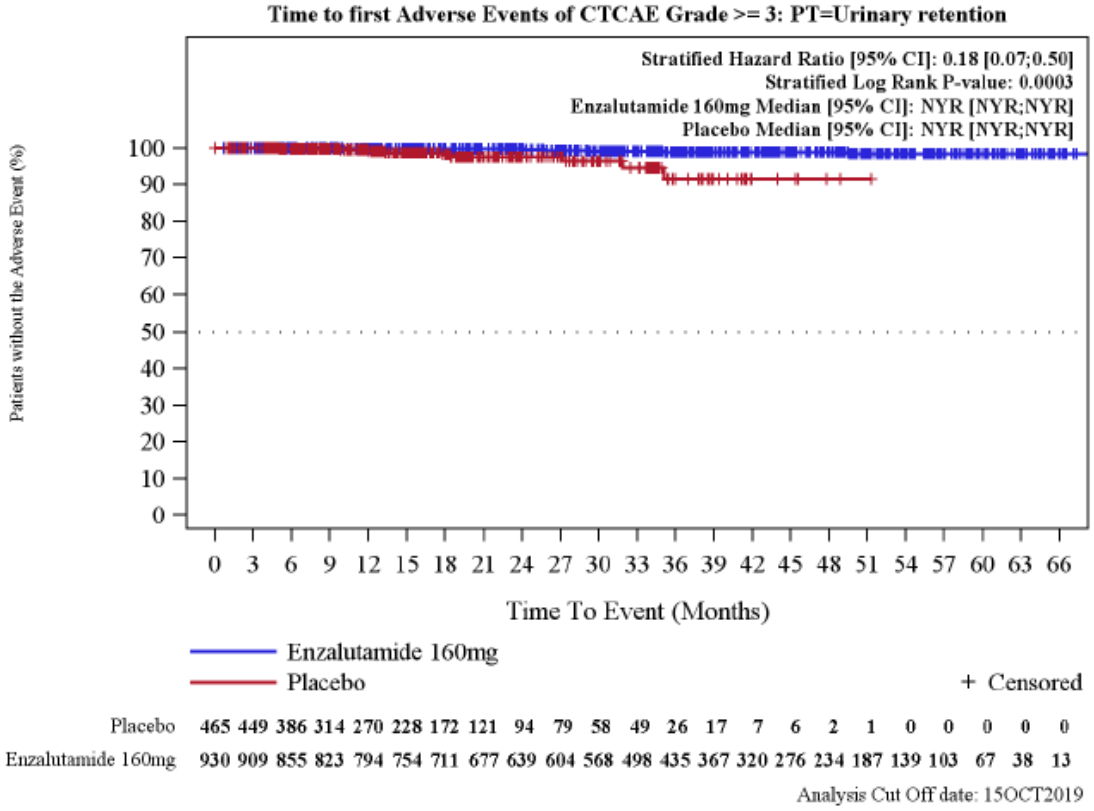

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

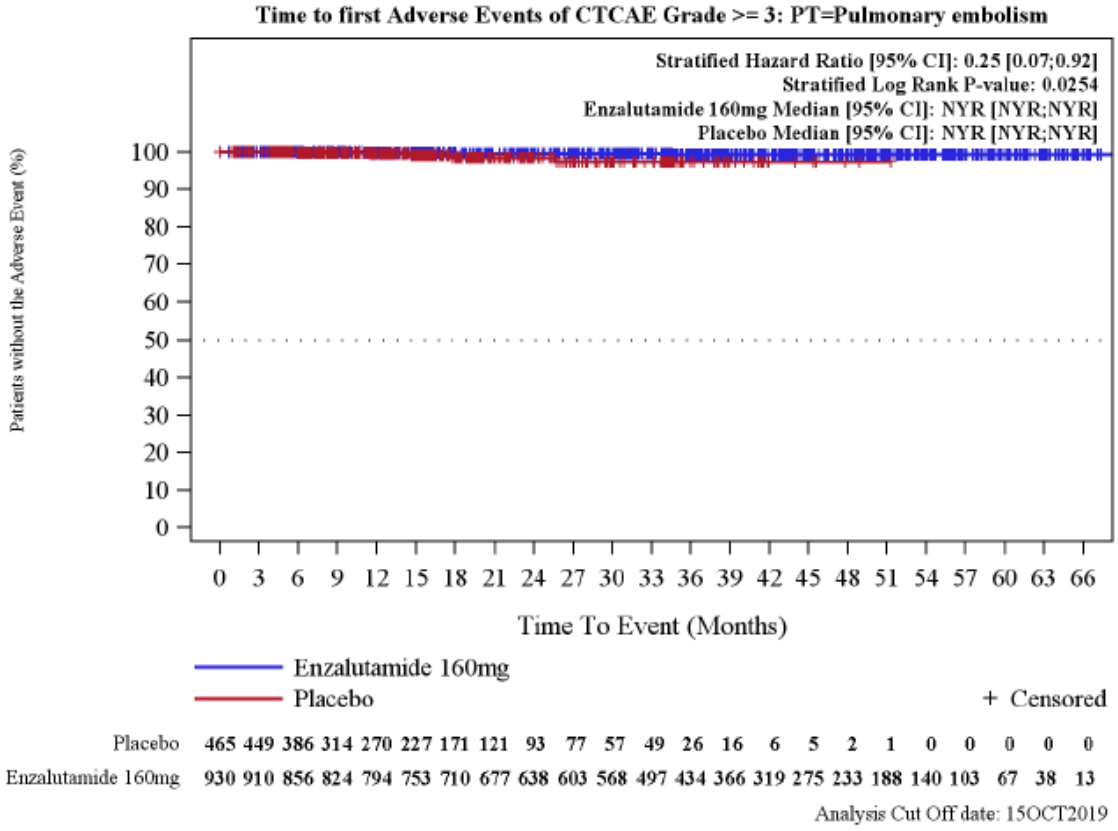

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Lungenembolie (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

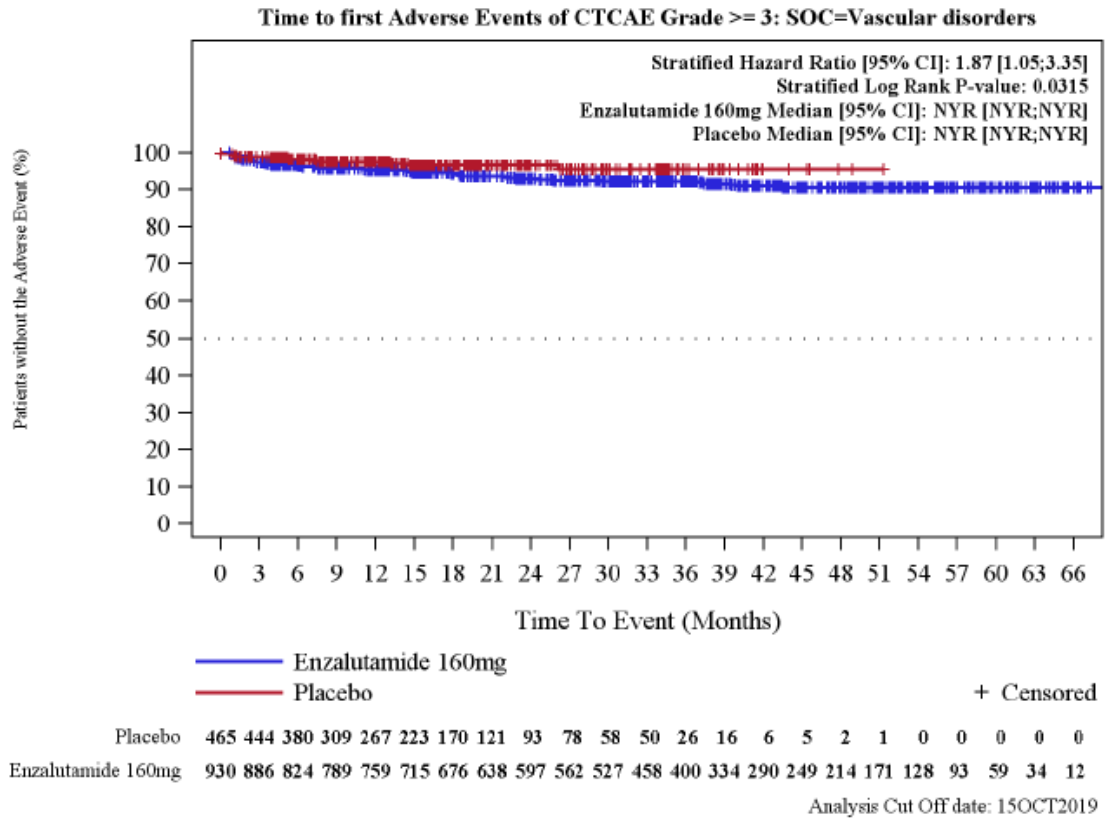

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

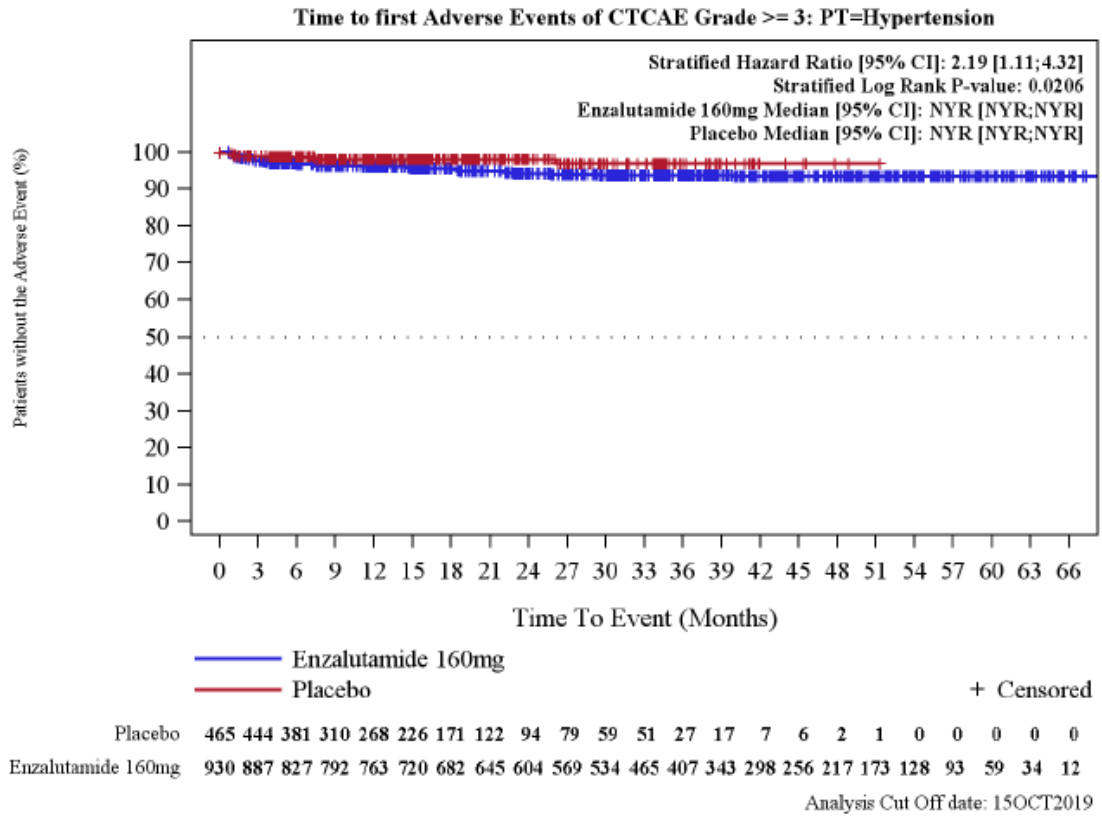

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hypertonie (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT			ADT			Enzalutamid + ADT vs. ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	*Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)							
PROSPER	930	76 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	50 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,27; 0,57] p < 0,0001
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)							
PROSPER	930	7 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	8 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,08; 0,63] p = 0,0024
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)							
PROSPER	930	13 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	12 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,10; 0,52] p = 0,0002

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

In Bezug auf die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT ergaben sich ausschließlich statistisch signifikant positive Effekte zugunsten von Enzalutamid. Diese waren – analog der Auswertung der schweren unerwünschten Ereignisse – in der SOC der Erkrankungen der Niere und Harnwege (HR = 0,39 (95 %-KI [0,27; 0,57]), p < 0,0001) nachweisbar. Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid spiegelte sich auch in den Einzelereignissen „akutes Nierenversagen“ (HR = 0,22 (95 %-KI [0,08; 0,63]), p = 0,0024) und „Harnretention“ (HR = 0,23 (95 %-KI [0,10; 0,52]), p = 0,0002) wider.

Die Inzidenzen der statistisch signifikant aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-66 entnommen werden.

Tabelle 4-66: Inzidenzen für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt **Systemorganklasse** ***Preferred Term***	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Erkrankungen der Niere und Harnwege	76 (8,2 %)	50 (10,8 %)	4 (4,6 %)
akutes Nierenversagen	7 (0,8 %)	8 (1,7 %)	0 (0,0 %)
Harnretention	13 (1,4 %)	12 (2,6 %)	0 (0,0 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

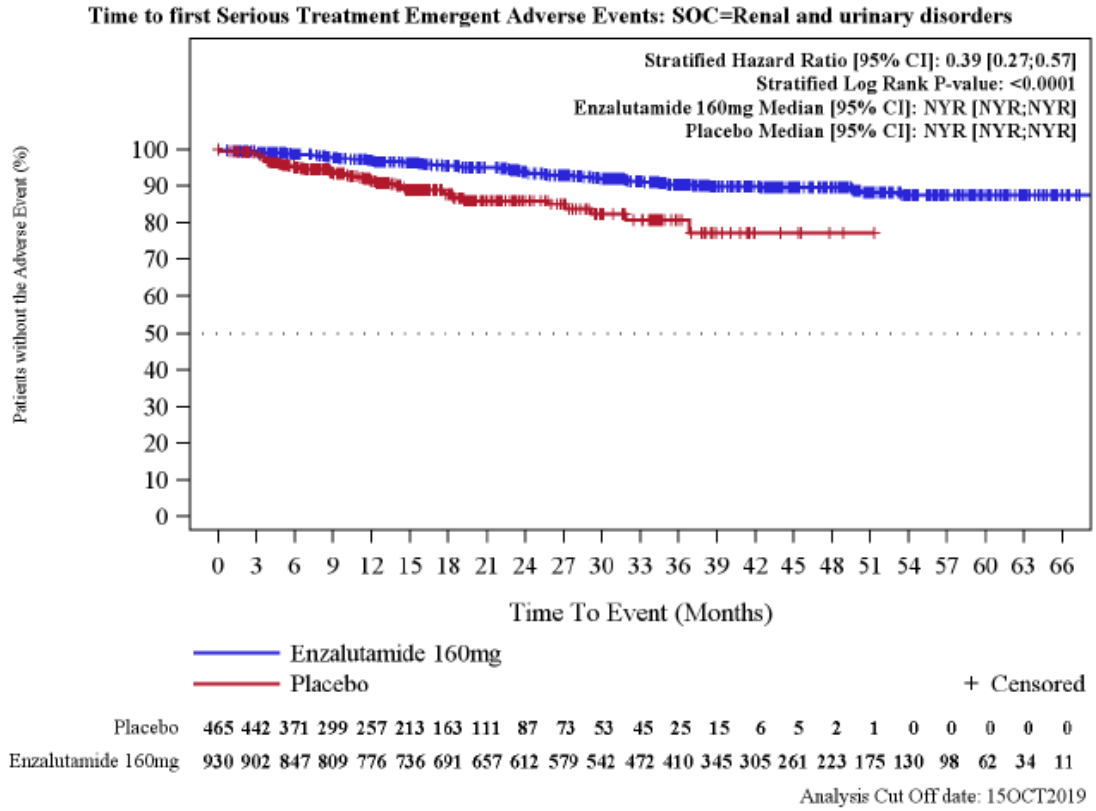

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

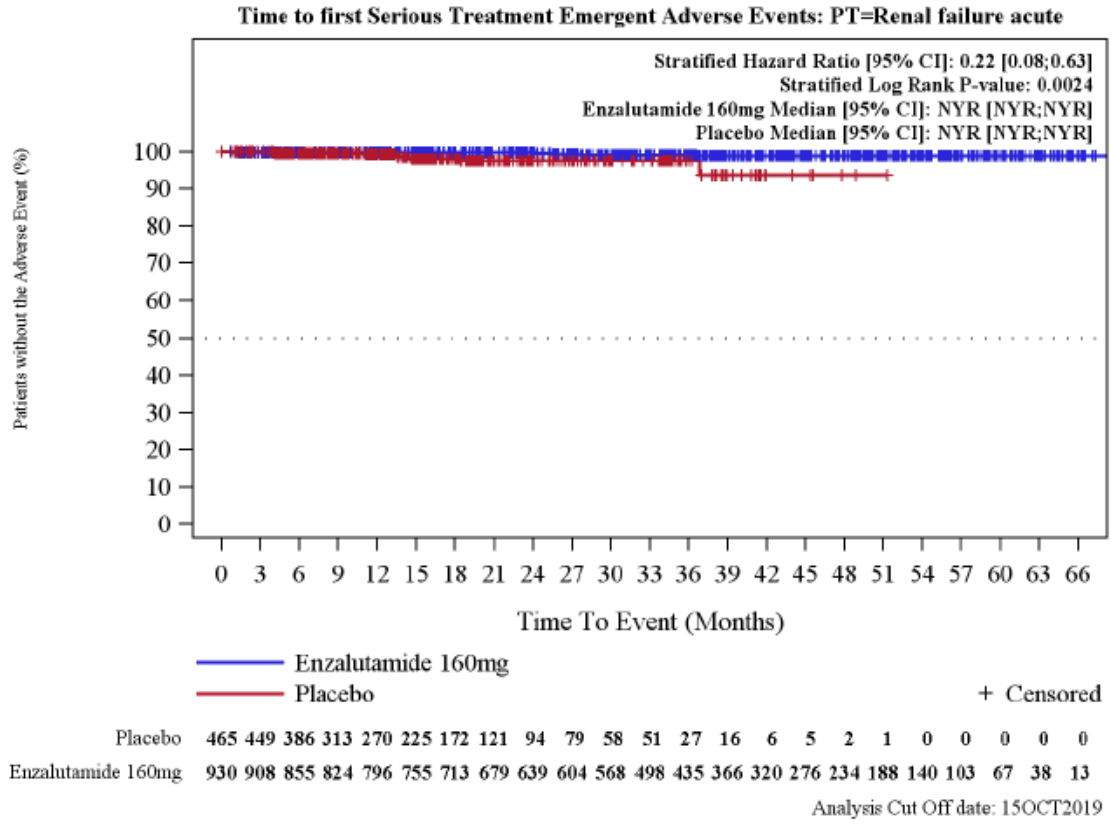

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

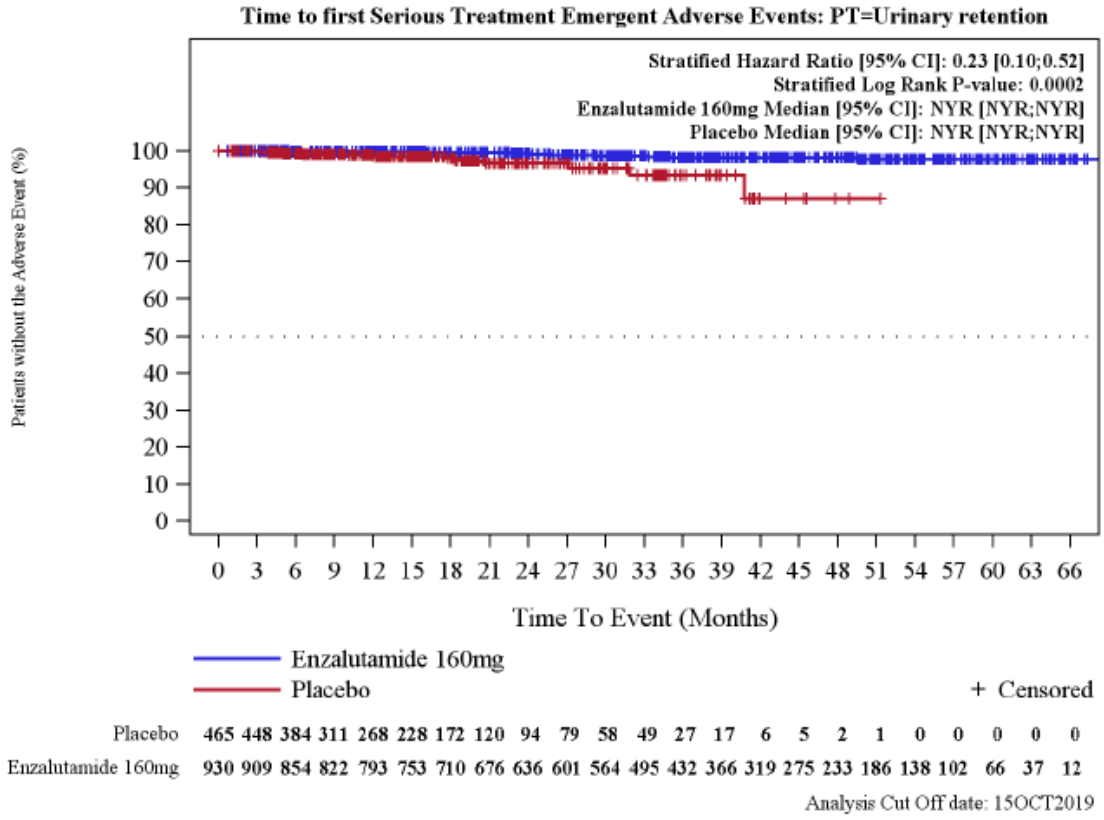

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Studienabbruch aufgrund UE nach SOC und PT

Tabelle 4-67: Inzidenzen für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 3. Datenschnitt

Endpunkt **Systemorganklasse** ***Preferred Term***	**Enzalutamid + ADT[a]** **(N = 930)**	**ADT[b]** **N = 465**	**ADT →** **Enzalutamid + ADT** **(*Cross-over* Patienten)[c]** **N = 87**
Gesamt	158 (17,0 %)	41 (8,8 %)	8 (9,2 %)
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort	40 (4,3 %)	9 (1,9 %)	3 (3,4 %)
Fatigue	24 (2,6 %)	3 (0,6 %)	1 (1,1 %)
Asthenie	7 (0,8 %)	2 (0,4 %)	1 (1,1 %)
Generelle Verschlechterung des körperlichen Gesundheitszustandes	1 (0,1 %)	2 (0,4 %)	1 (1,1 %)
Ödem peripher	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Beschwerden in der Brust	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Brustschmerzen	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Tod	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Krankheitsprogression	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nicht-kardialer Brustschmerz	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Ödem	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Abnahme des *Performance*-Status	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Pyrexie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Plötzlicher Herztod	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystem	38 (4,1 %)	8 (1,7 %)	2 (2,3 %)
Apoplektischer Insult	6 (0,6 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Kopfschmerz	3 (0,3 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Rückenmarkskompression	3 (0,3 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Schwindelgefühl	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1 (1,1 %)
Ischämischer Schlaganfall	3 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hirnblutung	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hirninfarkt	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Kognitive Erkrankung	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Demenz vom Alzheimer-Typ	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Lethargie	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Endpunkt **Systemorganklasse** ***Preferred Term***	**Enzalutamid + ADT[a]** **(N = 930)**	**ADT[b]** **N = 465**	**ADT →** **Enzalutamid + ADT** **(*Cross-over* Patienten)[c]** **N = 87**
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Synkope	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Transiente ischämische Attacke	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Aphasie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Basalganglienblutung	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zerebrale Ischämie	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Konvulsion	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Diplegie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Enzephalopathie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Geistige Beeinträchtigung	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Paraesthesie	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Parkinson Erkrankung	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Vertigo ZNS-bedingt	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hämorrhagischer Schlaganfall	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	31 (3,3 %)	6 (1,3 %)	0 (0,0 %)
Blasenkrebs	4 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Adenokarzinom des Kolon	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Lebermetastasen	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Chronische lymphatische Leukaemie	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Knochenmetastasen	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Lymphknotenmetastasen	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Wirbelsäulenmetastasen	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Akute myeloische Leukämie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Bösartige Neubildung des Gehirns	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Kolorektales Adenokarzinom	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Magenkarzinom	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Glioblastom	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Adenokarzinom der Lunge	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Metastasiertes Lungenkarzinom	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Maligne Neoplasie unbekannten primären Ursprungs	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Endpunkt **Systemorganklasse** ***Preferred Term***	**Enzalutamid + ADT[a]** **(N = 930)**	**ADT[b]** **N = 465**	**ADT →** **Enzalutamid + ADT** **(*Cross-over* Patienten)[c]** **N = 87**
Mesotheliome	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Bauchfellmetastasen	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Metastatische Neubildung	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Progression einer Neubildung	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Neuroendokrines Karzinom	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Ösophaguskarzinom	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Pharyngealkarzinom	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Adenokarzinom des Rektums	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Adenokarzinom des Dünndarms	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Übergangszellkarzinom	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Waldenström Makroglobulinämie	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	13 (1,4 %)	5 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Übelkeit	6 (0,6 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Dysphagie	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Abdominalschmerz	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Bauch aufgetrieben	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Schmerzen Oberbauch	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Obstipation	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Duodenalstenose	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Ulkus duodeni mit Blutung	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hyperchlorhydrie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Ileus	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Mesenteriale Venenthrombose	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Erbrechen	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Herzerkrankungen	11 (1,2 %)	3 (0,6 %)	2 (2,3 %)
Herzinsuffizienz	5 (0,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	1 (1,1 %)
Vorhofflimmern	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Arrhythmie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Cor pulmonale	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Koronare Herzerkrankung	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Myokardinfarkt	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Endpunkt **Systemorganklasse** ***Preferred Term***	**Enzalutamid + ADT[a]** **(N = 930)**	**ADT[b]** **N = 465**	**ADT →** **Enzalutamid + ADT** **(*Cross-over* Patienten)[c]** **N = 87**
Ventrikulaere Arrhythmie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Herzinsuffizienz akut	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (1,5 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Pneumonie	3 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Urosepsis	3 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Bronchopneumonie	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Lungeninfektion	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Sepsis	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Erysipel	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Orale Candidose	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Septischer Schock	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Harnwegsinfektion	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	6 (0,6 %)	9 (1,9 %)	0 (0,0 %)
Harnretention	2 (0,2 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Hämaturiae	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Hydronephrosie	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Obstruktive Uropathie	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Symptome der unteren Harnwege	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Nykturie	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Nierenversagen	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Akutes Nierenversagen	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Harnleiterobstruktion	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Harnwegsobstruktion	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (1,1 %)	4 (0,9 %)	0 (0,0 %)
Knochenschmerzen	3 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Muskoskelettale Schmerzen	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Rückenschmerzen	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Muskelschwäche	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Osteoporose	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Pathologische Fraktur	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Wirbelsäulenschmerz	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Endpunkt **Systemorganklasse** ***Preferred Term***	**Enzalutamid + ADT[a]** **(N = 930)**	**ADT[b]** **N = 465**	**ADT →** **Enzalutamid + ADT** **(*Cross-over* Patienten)[c]** **N = 87**
Spondylitis	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (1,1 %)	3 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Dyspnoe	4 (0,4 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Ersticken	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Belastungsdyspnoe	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Schluckauf	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hydrothorax	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Pleuraerguss	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Lungenembolie	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Lungenödem	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Untersuchungen	7 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gewichtsabnahme	5 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Alanin-Aminotransferse erhöht	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
QT-Zeit verlängert	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (0,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Appetitabnahme	3 (0,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Hyponatriämie	2 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dehydratation	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hyperglykämie	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (0,5 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)
Sturz	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)
Subdurales Hämatom	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Fraktur eines Halswirbels	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Anämie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Endpunkt **Systemorganklasse** ***Preferred Term***	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Hämolytische Anämie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Leukozytose	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Neutropenie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Thrombozytopenie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,3 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Depression	3 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Affekterkrankung	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Schlaflosigkeit	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hyperhidrosis	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Urtikaria	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Gefäßerkrankungen	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Aortenstenose	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Hypertonie	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Augenerkrankungen	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Sehverschlechterung	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

Zusammenfassung:

Insgesamt lässt sich aus den Auswertungen zu den SOC und PTs ableiten, dass sich sowohl Vorteile als auch Nachteile hinsichtlich einer Behandlung mit Enzalutamid zeigten, wobei die positiven Effekte unter Enzalutamid deutlich überwiegen.

Während es sich bei den Nachteilen überwiegend um die in der Fachinformation aufgeführten häufigen und sehr häufigen Nebenwirkungen handelte (z. B. Fatigue, Sturz, Kopfschmerzen, Aufmerksamkeitsstörung, *Restless-Legs* Syndrom, Hitzewallungen, Hypertonie), zeigten sich unter Enzalutamid insbesondere positive Effekte auf die Niere und Harnwege (Harnretention, Hämaturie, akutes Nierenversagen), welche durch die Prostatakarzinomerkrankung hervorgerufen wurden. Diese Vorteile zeigten sich auch konsistent durch statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid bei den Endpunkten schwere (CTCAE Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, welche insgesamt von größerer Relevanz sind als die bekannten Nebenwirkungen von nicht schwerwiegender Ausprägung. Ein geringeres Auftreten von Ereignissen mit Bezug auf die Niere und Harnwege ist mit einer besseren Tumorkontrolle sowie Wirksamkeit von Enzalutamid gleichzusetzen und spiegelte gleichzeitig den positiven Effekt von Enzalutamid auf die Symptomatik wider. Gemäß Literatur werden die Patienten im Stadium des nmCPRC mit am häufigsten durch diese Symptome beeinträchtigt, was die Relevanz dieser Ereignisse, insbesondere mit schwerer und schwerwiegender Ausprägung unterstreicht. (1)

Die bekannten Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind hingegen gut behandelbar, mittels Prophylaxe vorbeugbar und im Vergleich zur Erkrankung von geringerer klinischer Relevanz (z. B. Kopfschmerz). Zudem konnten die Nachteile unter Enzalutamid fast ausschließlich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse beobachtet werden (siehe Tabelle 4-68). Lediglich der PT „Fatigue“ der SOC „Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort“, der PT „Hypertonie“ der SOC „Gefäßerkrankungen“ und die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Enzalutamid gegenüber einer ADT in Bezug auf die schweren (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschten Ereignisse.

Die gute Verträglichkeit von Enzalutamid wird zudem dadurch gestützt, dass bei nur wenigen Patienten mit einem *Cross-over* vom ADT-Behandlungsarm auf eine Enzalutamid-Therapie neue unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, obwohl die Behandlungsdauer unter ADT (14,2 Monate) und Enzalutamid (14,5 Monate) im Median vergleichbar war.

Tabelle 4-68: Übersicht der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zwischen Enzalutamid + ADT und ADT

Endpunkte	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid + ADT**	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten ADT**
Unerwünschte Ereignisse	• *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)* o Erbrechen (PT) • *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* o Harnwegsinfektion (PT) • *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)* o Hyperkaliämie (PT) • Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) o Dysurie (PT) o Hydronephrosie (PT) o Symptome der unteren Harnwege (PT) o Pollakisurie (PT) o Akutes Nierenversagen (PT) o Harnretention (PT)	• Augenerkrankung (SOC) o Konjunktivitis (PT) • Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC) o Fatigue (PT) o Gangstörung (PT) • Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) o Sturz (PT) o Rippenfraktur (PT) • *Untersuchungen (SOC)* o Gewichtsabnahme (PT) • Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) o Appetitabnahme (PT) • Erkrankung des Nervensystems (SOC) o Aufmerksamkeitsstörung (PT) o Schwindelgefühl (PT) o Geschmacksstörung (PT) o Kopfschmerzen (PT) o Präsynkope (PT) o *Restless-Legs* Syndrom (PT) • Psychiatrische Erkrankungen (SOC) o Depression (PT) • *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)* o Epistaxis (PT) o Gefäßerkrankungen (SOC) o Hitzegefühl (PT) o Hitzewallung (PT) o Hypertonie (PT)

Endpunkte	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid + ADT**	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten ADT**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse	• Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) o Hämaturie (PT) o akutes Nierenversagen (PT) o Harnretention (PT) • *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)* o Lungenembolie (PT)	• Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) o Fatigue (PT) • Erkrankung des Nervensystems (SOC) • Gefäßerkrankungen (SOC) o Hypertonie (PT)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	• Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) o akutes Nierenversagen (PT) o Harnretention (PT)	
Kursiv geschriebene SOC weisen keine statistische Signifikanz auf, sondern dienen der Zuordnung der *Preferred Terms* zur jeweiligen SOC. Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class;* SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.4 Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben, definiert. Der Schweregrad wurde durch die Intensität eines spezifischen unerwünschten Ereignisses (mild, moderat, schwer) beschrieben. Das spezifische Ereignis kann dabei durchaus von geringerer medizinischer Bedeutung sein (z. B. schwere Kopfschmerzen). Die Schwere war nicht gleichzusetzen mit „schwerwiegend“, welches aus Resultaten eines Ereignisses bzw. Handlungskriterien basierte. Die Prüfärzte stuften die unerwünschten Ereignisse anhand der Kriterien des NCI-CTCAE, Version 4.0 oder später ein. Für Bedingungen, die nicht innerhalb des CTCAE spezifiziert waren, wurden die folgenden Kriterien bestimmt: • Grad 1 (mild): asymptomatisch oder mild symptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt • Grad 2 (moderat): minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt. alters-angemessene Einschränkung der täglichen Aktivitäten • Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend): nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt; behindernd, Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Alltag • Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich • Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben, fand ebenso für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ eine progressionsbereinigte Auswertung statt. Für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population. Ergänzend sind die Inzidenzen der drei Behandlungsarme (Enzalutamid, ADT, *Cross-over*-Patienten) dargestellt. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 15.10.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI: *National Cancer Institute*, UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja/nein[a]	ja	ja	ja	niedrig

a: Nach der doppelblinden Studienphase (bis zur Erreichung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben) hatten die Patienten und Prüfärzte im Rahmen der *Open-label*-Periode Kenntnis von der Studienmedikation.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Mit Erreichen des primären Endpunktes MFS ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.

Der Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits

innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse							
PROSPER	930	862 (92,7)	1,0 [1,0; 1,4]	465	373 (80,2)	2,9 [2,0; 3,6]	1,29 [1,14; 1,46] p < 0,0001
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt							
PROSPER	930	860 (92,5)	1,1 [1,0; 1,4]	465	372 (80,0)	2,9 [2,1; 3,7]	1,29 [1,14; 1,46] p < 0,0001

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Insgesamt erlitten 92,7 % (862/930) der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe sowie 80,2 % (373/465) der Patienten in der Vergleichsgruppe ein nicht schweres unerwünschtes Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses betrug 1,0 Monate (95 %-KI [1,0; 1,4]) unter der Behandlung mit Enzalutamid und 2,9 Monate (95 %-KI [2,0; 3,6]) in der Vergleichsgruppe. Das entspricht einem Unterschied von 1,9 Monaten bei einer *Hazard Ratio* von 1,29 (95 %-KI [1,14; 1,46], p < 0,0001). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid.

Auch in der progressionsbereinigten Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen blieb der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Enzalutamid erhalten (HR: 1,29 (95 %-KI [1,14; 1,46]), p < 0,0001). Insgesamt konnten nur zwei Ereignisse (Enzalutamid) bzw. ein Ereignis (Vergleichsgruppe) einer Krankheitsprogression zugeordnet werden.

Die aufgetretenen Inzidenzen an nicht schweren (CTCAE Grad < 3) unerwünschten Ereignissen in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-72 entnommen werden.

Tabelle 4-72: Inzidenzen für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse	862 (92,7 %)	373 (80,2 %)	59 (67,8 %)
Progressionsbereinigte Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse	860 (92,5 %)	372 (80,0 %)	59 (67,8 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

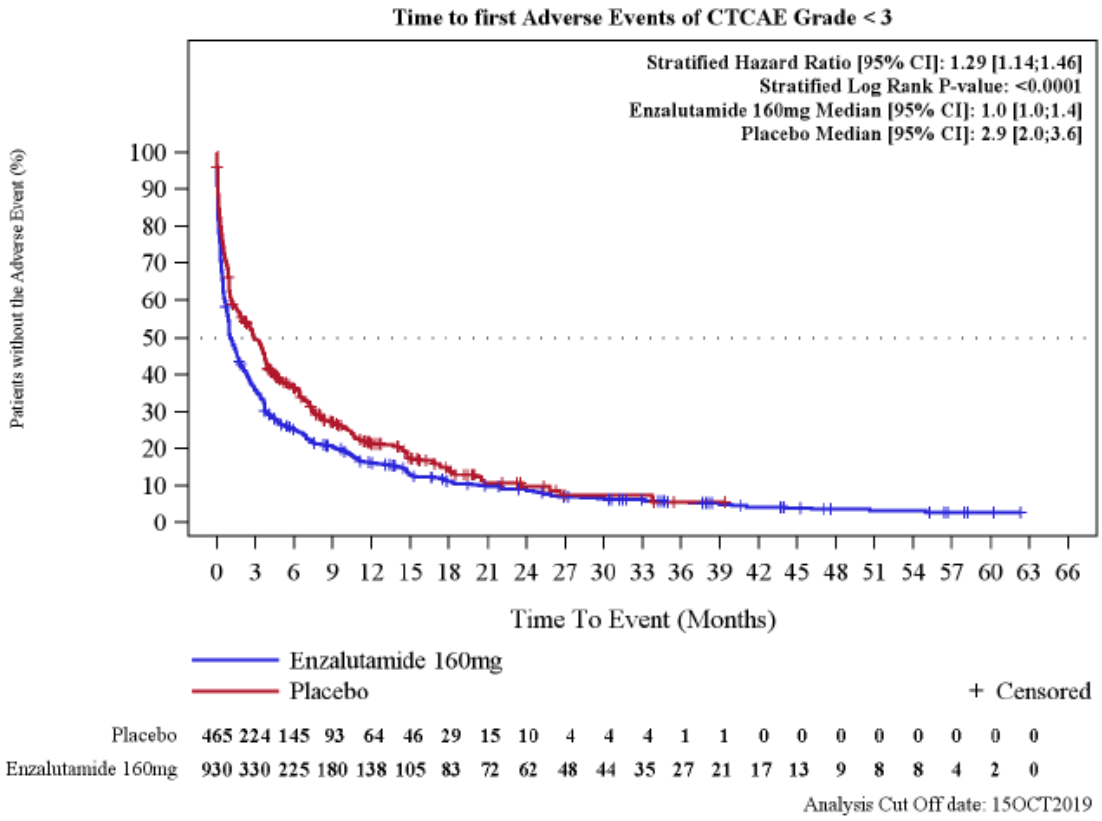

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

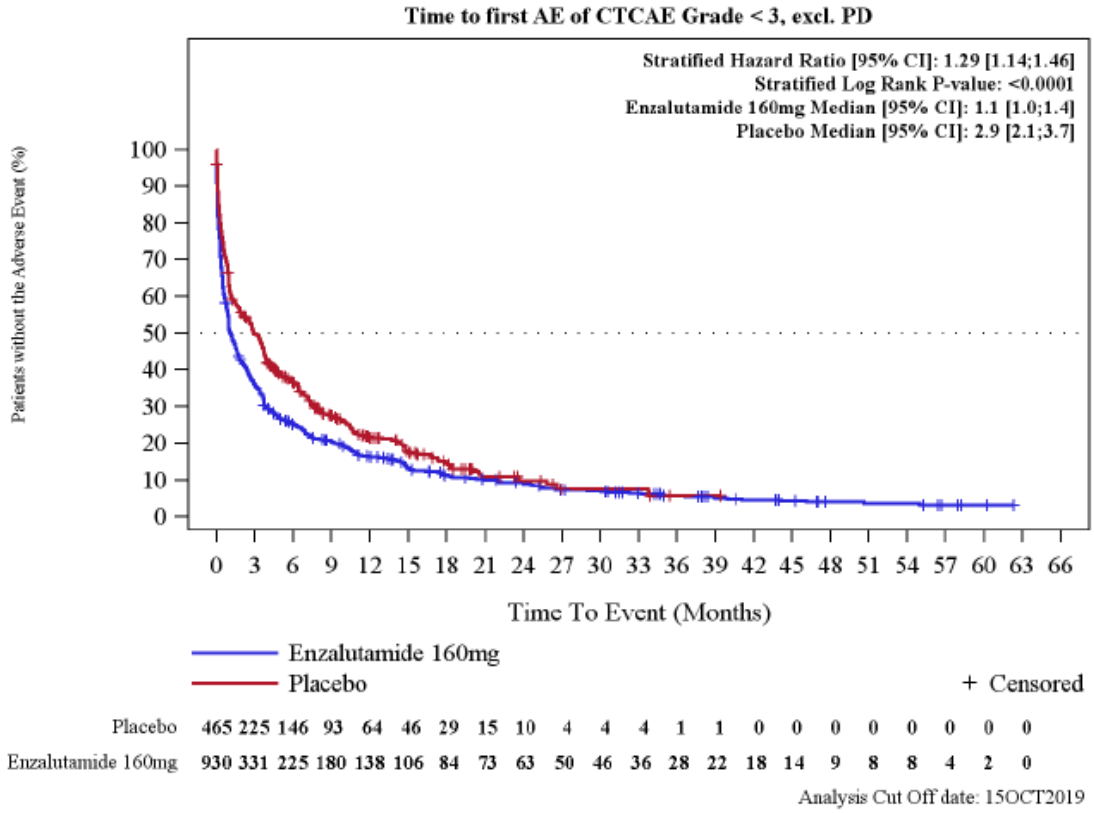

Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.5 Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben, definiert. Der Schweregrad wurde durch die Intensität eines spezifischen unerwünschten Ereignisses (mild, moderat, schwer) beschrieben. Das spezifische Ereignis kann dabei durchaus von geringerer medizinischer Bedeutung sein (z. B. schwere Kopfschmerzen). Die Schwere war nicht gleichzusetzen mit „schwerwiegend“, welches aus Resultaten eines Ereignisses bzw. Handlungskriterien basierte. Die Prüfärzte stuften die unerwünschten Ereignisse anhand der Kriterien des NCI-CTCAE, Version 4.0 oder später ein. Für Bedingungen, die nicht innerhalb des CTCAE spezifiziert waren, wurden die folgenden Kriterien bestimmt: • Grad 1 (mild): asymptomatisch oder mild symptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt • Grad 2 (moderat): minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt. alters-angemessene Einschränkung der täglichen Aktivitäten • Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend): nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt; behindernd, Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Alltag • Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich • Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben, fand ebenso für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ eine progressionsbereinigte Auswertung statt. Für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population. Ergänzend sind die Inzidenzen der drei Behandlungsarme (Enzalutamid, ADT, *Cross-over*-Patienten) dargestellt. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 15.10.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI: *National Cancer Institute*, UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja/nein[a]	ja	ja	ja	niedrig

a: Nach der doppelblinden Studienphase (bis zur Erreichung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben“) hatten die Patienten und Prüfärzte im Rahmen der *Open-label*-Periode Kenntnis von der Studienmedikation.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Mit Erreichen des primären Endpunktes MFS ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits

innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse							
PROSPER	930	446 (48,0)	39,9 [33,9; 44,4]	465	126 (27,1)	40,5 [29,2; n. e.]	1,08 [0,88; 1,32] p = 0,4773
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt							
PROSPER	930	424 (45,6)	40,8 [37,3; 46,9]	465	124 (26,7)	40,5 [31,9; n. e.]	1,05 [0,85; 1,29] p = 0,6371

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Die Auswertungen zu den schweren unerwünschten Ereignissen zeigen, dass ein höherer Anteil an Patienten unter Enzalutamid (48,0 %) als in der Vergleichsgruppe (27,1 %) zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ein unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3 aufwiesen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis war mit 39,9 Monaten (Enzalutamid) bzw. 40,5 Monaten (ADT) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR: 1,08 (95 %-KI [0,88; 1,32]), p = 0,4773).

Das Ergebnis der Primäranalyse wurde innerhalb der progressionsbereinigten Auswertung bestätigt, in der ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden konnte (HR: 1,05 (95 %-KI [0,85; 1,29]), p = 0,6371).

Die aufgetretenen Inzidenzen an schweren unerwünschten Ereignissen nach CTCAE Grad ≥ 3 in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-76 entnommen werden.

Tabelle 4-76: Inzidenzen für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3	446 (48,0 %)	126 (27,1 %)	15 (17,2 %)
Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3	424 (45,6 %)	124 (26,7 %)	15 (17,2 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

Die Auswertungen zu den schweren (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3 entnommen werden. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der folgenden Ereignisse:

- Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)
    - Fatigue (PT)
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)
    - Hämaturie (PT)
    - akutes Nierenversagen (PT)
    - Harnretention (PT)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)
    - Lungenembolie (PT)
- Gefäßerkrankungen (SOC)
    - Hypertonie (PT)

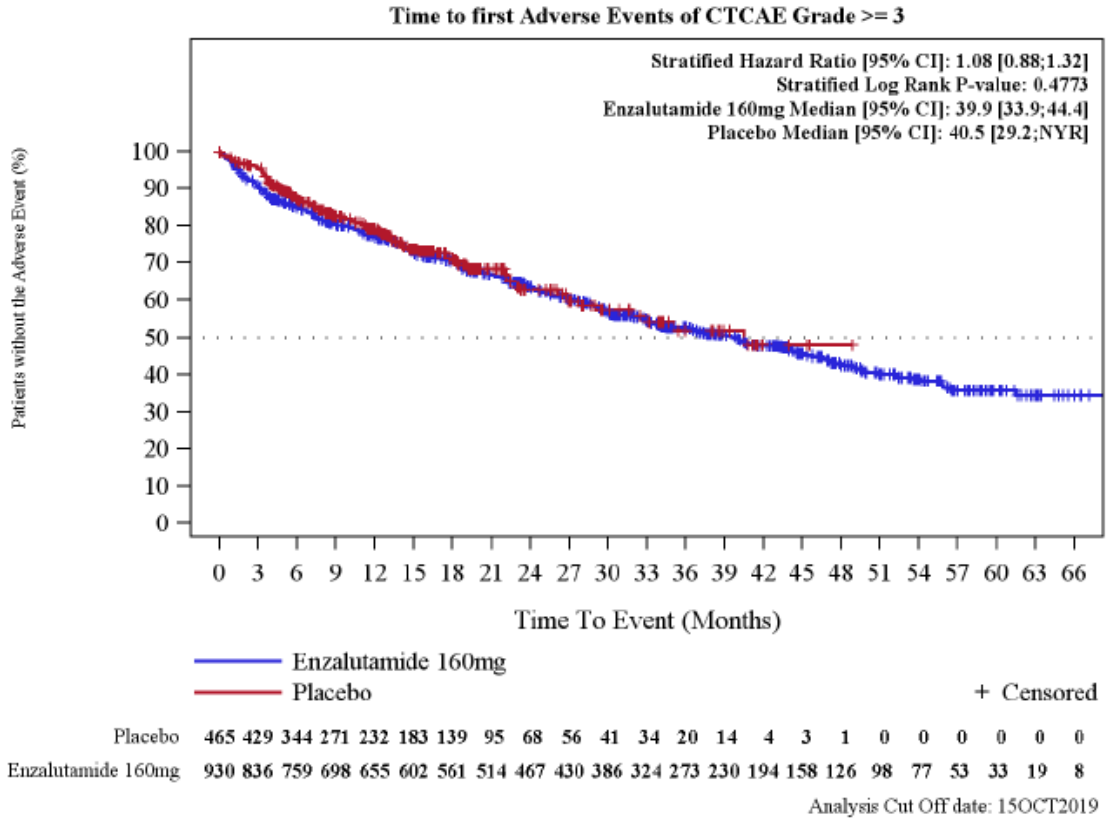

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

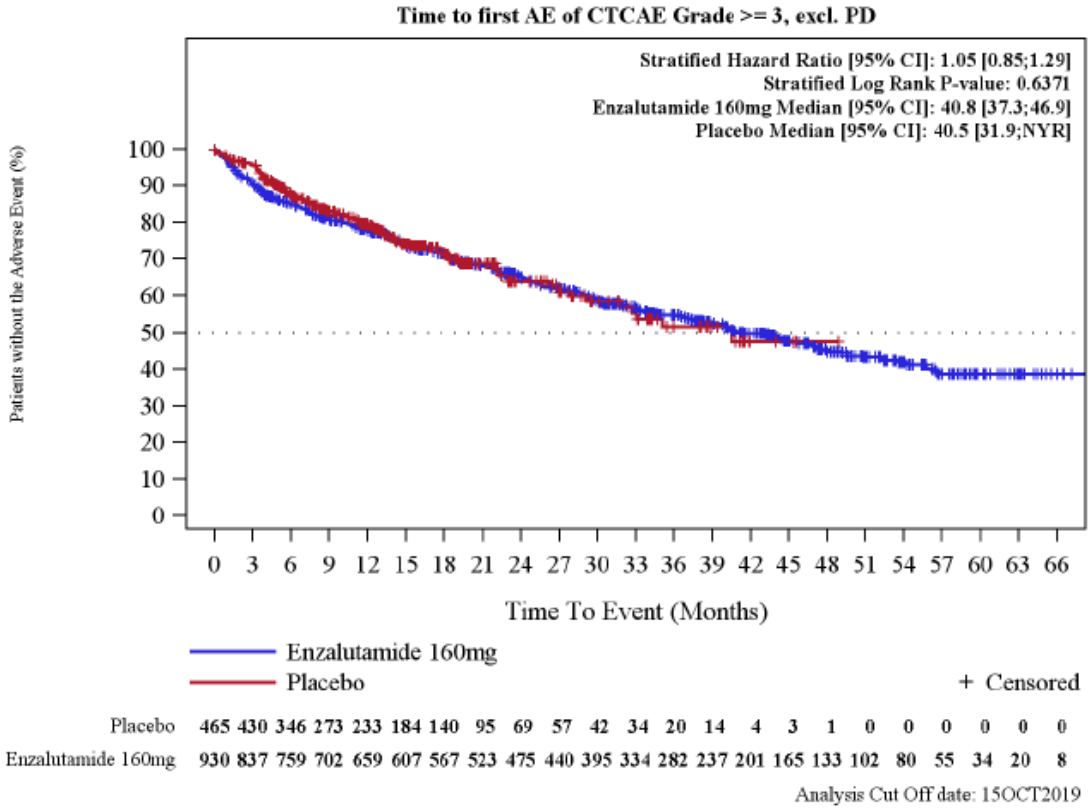

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.6 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben, definiert. Ein „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis, welches: • tödlich verlief; • lebensbedrohlich war, wobei der Patient mit Auftreten des unerwünschten Ereignisses unmittelbar vom Tod bedroht war; • die Hospitalisierung oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog; • eine bleibende oder substantielle Behinderung nach sich zog oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten; • bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie/einem angeborenen Geburtsgebrechen führte; • Wichtige medizinische Ereignisse, die den Patienten gefährden und medizinische oder chirurgische Behandlung erfordern, um eines der darüber aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Neben dieser Definition wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse immer als schwerwiegend eingestuft: • akutes Leberversagen • akutes Nierenversagen • akutes Lungenversagen • Agranulozytose • Anaphylaxie • eine neue primäre Malignität • aplastische Anämie • ein bestätigter oder vermuteter Endotoxin-Schock • bestätigte oder vermutete Übertragung von Infektionserregern durch das vermarktete Produkt • kongenitale Anomalien • Lebernekrose • maligne Hypertonie • Lungenfibrose • pulmonale Hypertonie • sklerosierende Syndrome • Krampfanfall • Torsade de pointes • toxische epidermale Nekrolyse • Kammerflimmern • jegliche Hy´s law Fälle

	Die Registrierung schwerwiegender UEs begann zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur Visite der Sicherheits-Nachbeobachtung, d. h. 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation. Jegliches schwerwiegende unerwünschte Ereignis, welches bereits in der *Screening*-Periode auftrat, wurde in der medizinischen Vorgeschichte des CRF sowie in der Patientenakte erfasst, insofern die Patienten die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben, fand ebenso für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ eine progressionsbereinigte Auswertung statt. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population. Ergänzend sind die Inzidenzen der drei Behandlungsarme (Enzalutamid, ADT, *Cross-over*-Patienten) dargestellt. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 15.10.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja/nein[a]	ja	ja	ja	niedrig
a: Nach der doppelblinden Studienphase (bis zur Erreichung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben“) hatten die Patienten und Prüfärzte im Rahmen der *Open-label*-Periode Kenntnis von der Studienmedikation.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Mit Erreichen des primären Endpunktes MFS ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
PROSPER	930	372 (40,0)	49,0 [45,2; 55,8]	465	100 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,79; 1,25] p = 0,9466
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt							
PROSPER	930	345 (37,1)	53,6 [47,5; n. e.]	465	97 (20,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,74; 1,19] p = 0,6104

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Insgesamt trat bei 40,0 % (372/930) der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm und 21,5 % (100/465) der Patienten in der Vergleichsgruppe ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde lediglich im Enzalutamid-Behandlungsarm erreicht (49,0 Monate (95 %-KI [45,2; 55,8]). Der Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe war nicht statistisch signifikant (HR: 0,99 (95 %-KI [0,79; 1,25]), p = 0,9466).

Bei Betrachtung der progressionsbereinigten Auswertung wiesen 37,1 % der Patienten unter Enzalutamid sowie 20,9 % der Patienten in der Vergleichsgruppe ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, ebenfalls ohne eine statistische Signifikanz aufzuweisen (HR: 0,94 (95 %-KI [0,74; 1,19]), p = 0,6104).

Die aufgetretenen Inzidenzen an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-80 entnommen werden.

Tabelle 4-80: Inzidenzen für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	372 (40,0 %)	100 (21,5 %)	12 (13,8 %)
Progressionsbereinigte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	345 (37,1 %)	97 (20,9 %)	12 (13,8 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

Die Auswertungen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3 entnommen werden. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der folgenden Ereignisse:

- Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)
    - akutes Nierenversagen (PT)
    - Harnretention (PT)

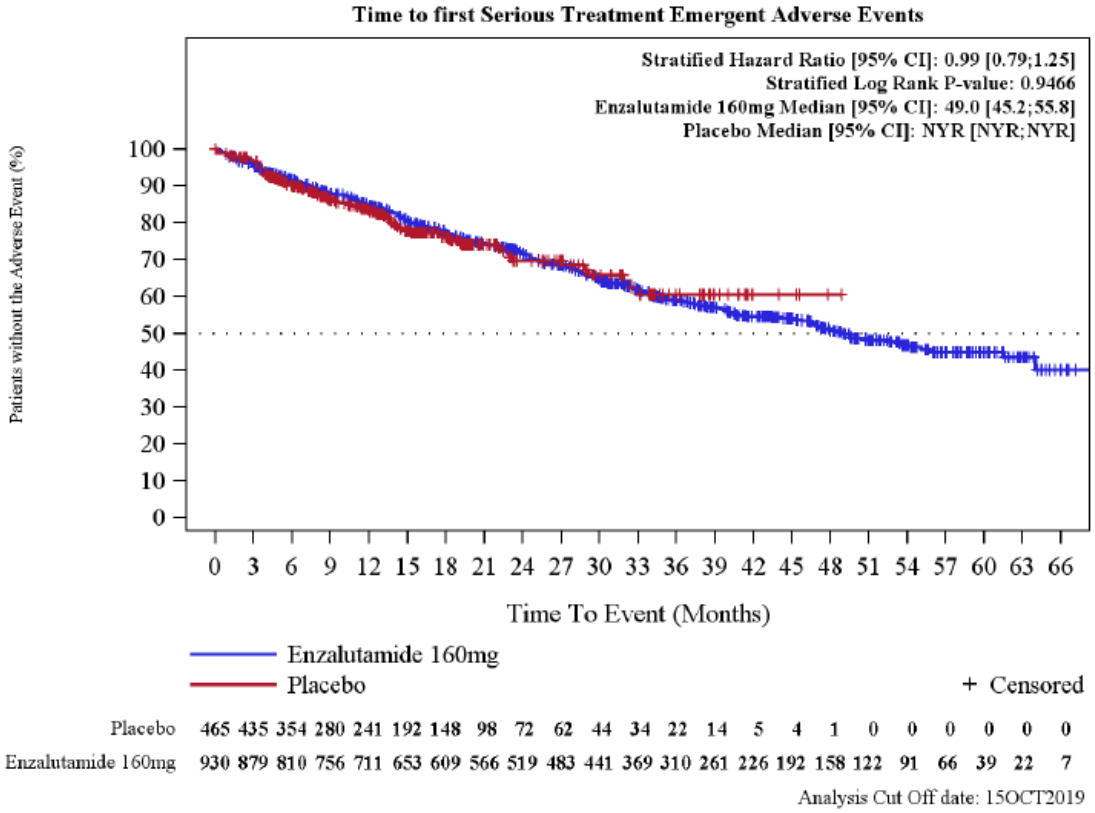

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

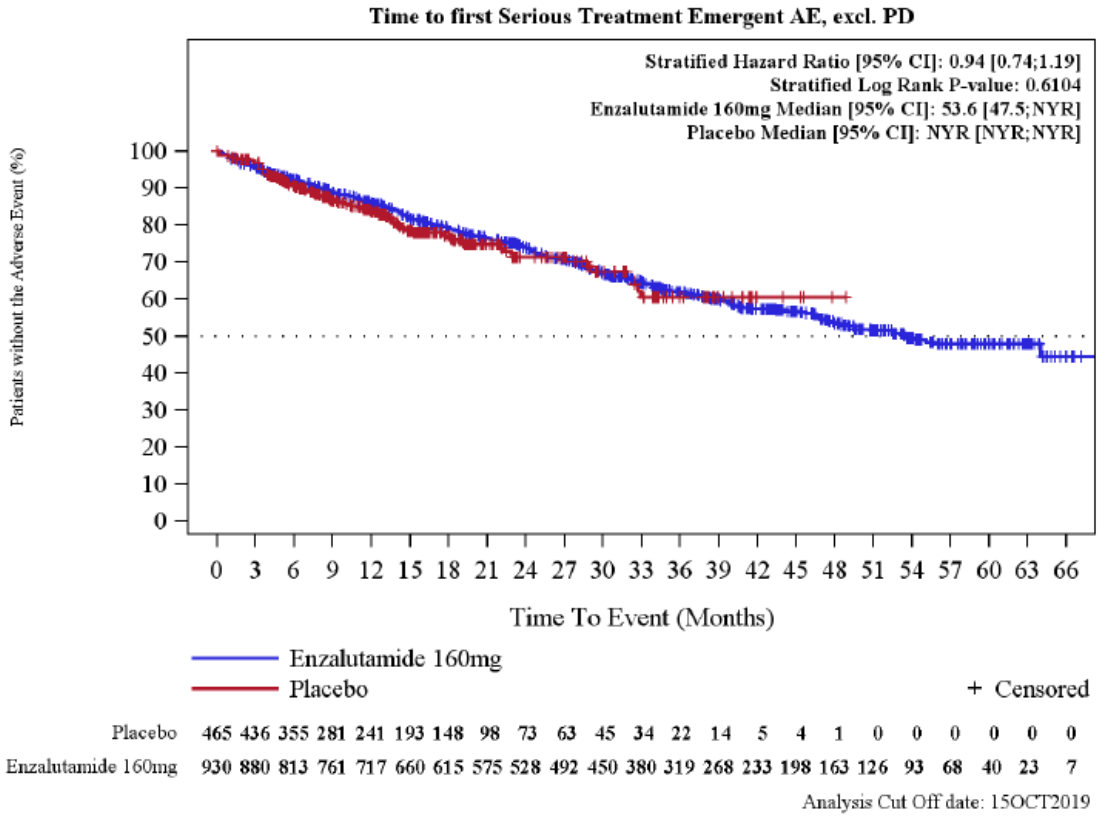

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.7 Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben, definiert. Als Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen und nicht aufgrund der Krankheitsprogression erfolgte. Diese Unterscheidung wurde vom Prüfarzt vorgenommen und dokumentiert. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben, fand ebenso für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ eine progressionsbereinigte Auswertung statt. Für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population. Ergänzend sind die Inzidenzen der drei Behandlungsarme (Enzalutamid, ADT, *Cross-over*-Patienten) dargestellt. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 15.10.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja/nein[a]	ja	ja	ja	niedrig
a: Nach der doppelblinden Studienphase (bis zur Erreichung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben“) hatten die Patienten und Prüfärzte im Rahmen der *Open-label*-Periode Kenntnis von der Studienmedikation.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Mit Erreichen des primären Endpunktes MFS ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.

Der Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
PROSPER	930	158 (17,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	41 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,75; 1,52] p = 0,7216
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – Progressionsbereinigt							
PROSPER	930	133 (14,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	37 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,69; 1,48] p = 0,9462

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Zum Zeitpunkt der Analyse brach unter Enzalutamid (158/930; 17,0 %) ein größerer Anteil an Patienten die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab als in der Vergleichsgruppe (41/465; 8,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden (HR: 1,07 (95 %-KI [0,75; 1,52]), p = 0,7216).

Auch unter Berücksichtigung einer Progressionsbereinigung ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 1,01 (95 %-KI [0,69; 1,48]), p = 0,9462).

Die aufgetretenen Inzidenzen nach Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in den jeweiligen Behandlungsarmen (einschließlich *Cross-over* Patienten) können der Tabelle 4-84 entnommen werden.

Tabelle 4-84: Inzidenzen für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

Endpunkt	**Enzalutamid + ADT[a] (N = 930)**	**ADT[b] N = 465**	**ADT → Enzalutamid + ADT (*Cross-over* Patienten)[c] N = 87**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	158 (17,0 %)	41 (8,8 %)	8 (9,2 %)
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – Progressionsbereinigt	133 (14,3 %)	37 (8,0 %)	8 (9,2 %)

Quelle: (59)

a: enthält alle in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode)

b: enthält alle in den Vergleichsarm randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (Betrachtung: doppelblinde Behandlungsphase)

c: enthält alle geeigneten Patienten, die aus dem ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm wechselten (Betrachtung: *Open-Label*-Periode)

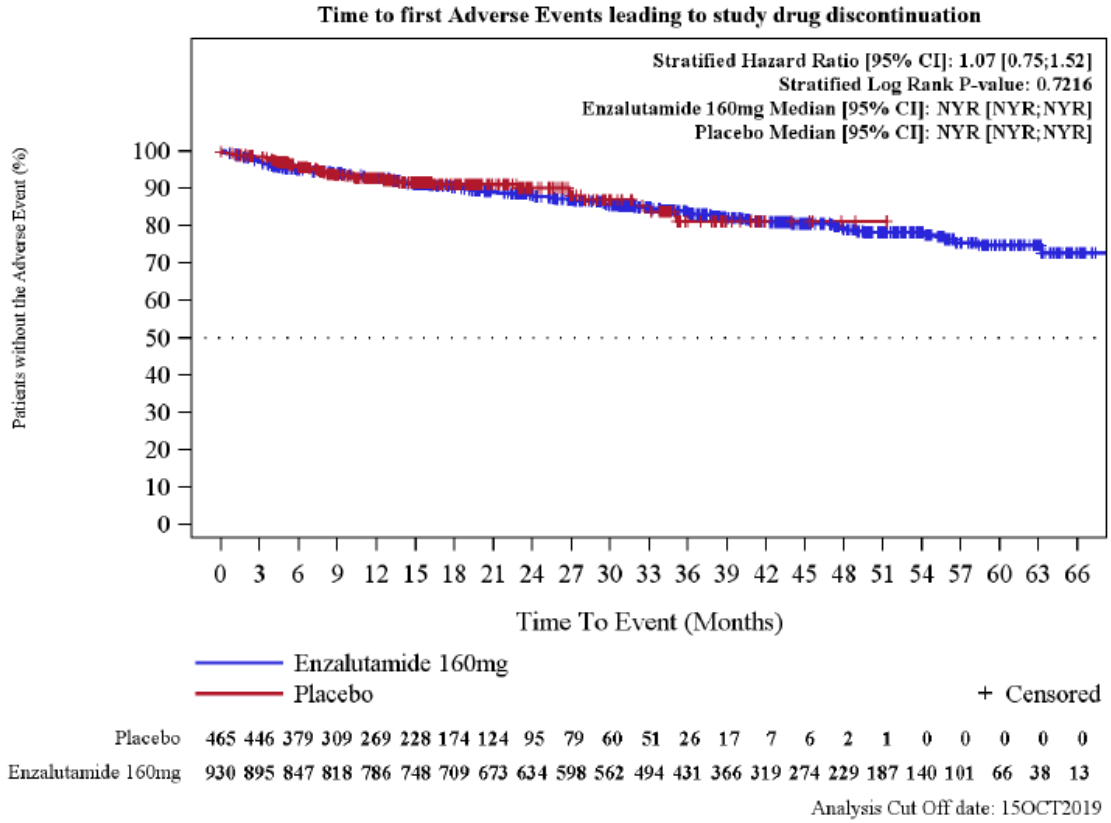

Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

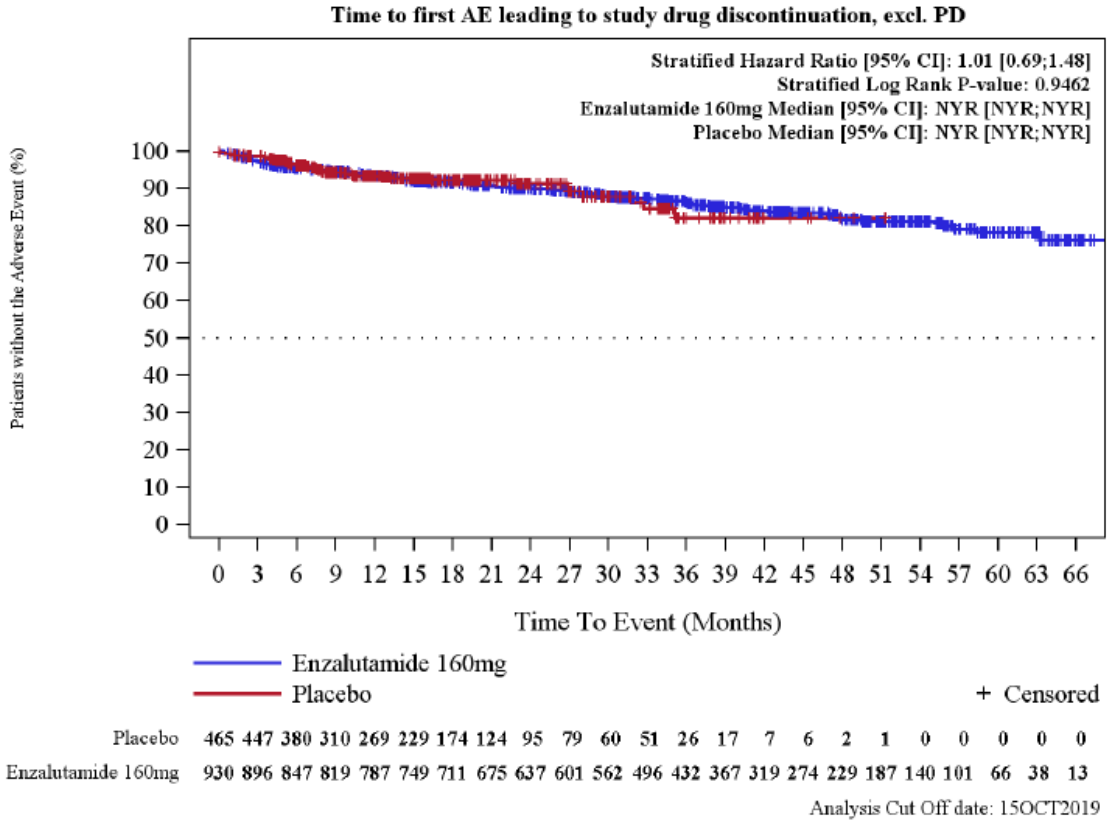

Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -85 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – 3. Datenschnitt

Endpunkt Studie	**Alter**[a]	**Region**[b]	***Gleason Score***[c]	**PSA-Verdopplungszeit**[d]	**ECOG**[e]	**PSA-Wert bei Studienbeginn**[f]	**LDH-Wert zu Studienbeginn**[g]	**Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn**[h]	**Gebrauch von knochen-erhaltenden Wirkstoffen zu Studienbeginn**[i]
Mortalität									
Gesamtüberleben									
PROSPER	●○	●○	●○	●	●	●	●	●	●
Morbidität									
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie									
PROSPER	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie									
PROSPER	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit									
Unerwünschte Ereignisse									
PROSPER	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse									
PROSPER	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und *Preferred Term*									
PROSPER	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse									
PROSPER	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse									
PROSPER	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Endpunkt Studie	**Alter**[a]	**Region**[b]	***Gleason Score***[c]	**PSA-Verdopplungszeit**[d]	**ECOG**[e]	**PSA-Wert bei Studienbeginn**[f]	**LDH-Wert zu Studienbeginn**[g]	**Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn**[h]	**Gebrauch von knochen-erhaltenden Wirkstoffen zu Studienbeginn**[i]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
PROSPER	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse									
PROSPER	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse. ○: *Posthoc* durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

b: Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)

c: *Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose

d: PSA-Verdopplungszeit (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)

e: *ECOG-Performance-Status* (0 vs. 1) zu Studienbeginn

f: PSA-Wert bei Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)

g: LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)

h: Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)

i: Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH: Laktatdehydrogenase; n. d.: Nicht durchgeführt; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-86 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1 *A priori* definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.1.1 Interaktionstests

Tabelle 4-86: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER für die *a priori* definierten Subgruppenanalysen – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Subgruppe / **Endpunkte**	**Gesamtüberleben**
	p-Wert
PSA-Verdopplungszeit (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)	0,2594
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	**0,0236**[a]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,2495[b]
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) zu Studienbeginn	0,7667[b]
Gleason Score (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose	0,7489[b]
PSA-Wert bei Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)	0,9804[b]
LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)	0,6900[b]
Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)	0,1997[b]
Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen zu Studienbeginn (ja vs. nein)	0,0977[b]

Quelle: (2)

a: Die Subgruppe Region wurde analog auch post-hoc ausgewertet, weshalb die Einzeldarstellung der Effektmodifikation im Abschnitt der post-hoc definierten Subgruppenanalysen stattfindet.

b: Eine Darstellung der *a priori* definierten Subgruppenanalysen ohne Effektmodifikation findet in Anhang 4-G statt.

Abkürzungen: ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH: Laktatdehydrogenase; PSA: Prostataspezifisches Antigen

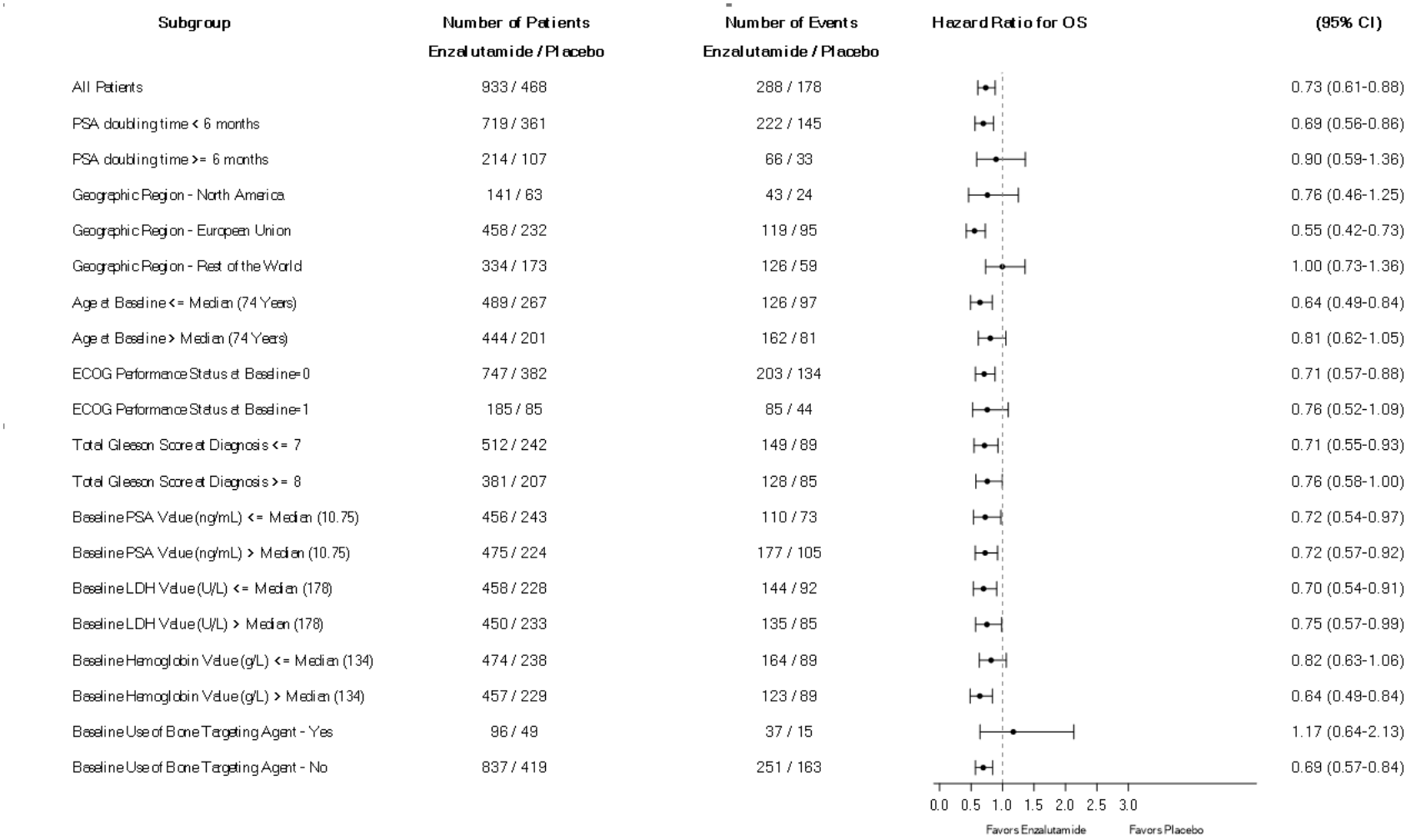

Abbildung 95: *Forest-Plot* der *a priori* Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (61)

4.3.1.3.2.2 *A posteriori* definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Interaktionstests

Tabelle 4-87: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen zu den Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkte / Subgruppen	Alter (< 75 vs. ≥ 75)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Mortalität			
Gesamtüberleben – 3. Datenschnitt	0,2495	**0,0236**	0,7489
Morbidität			
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	0,1165	**0,0068**	0,4144
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle	0,0856	**0,0029**	0,3620
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	0,7137	**0,0189**	0,6520
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben	0,0618	**0,0150**	0,9347
Quelle: (2)			

Tabelle 4-88: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen zu den Sicherheitsendpunkten – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
	p-Wert	**p-Wert**	**p-Wert**
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse	0,1661	0,9184	0,6466
Unerwünschte Ereignisse - progressionsbereinigt	0,1369	0,9159	0,5677
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (Gesamt)	0,9999	1,0000	0,9989
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (nicht schwer)	0,9992	1,0000	0,9992
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (schwer)	1,0000	1,0000	0,9992
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (schwerwiegend)	0,9999	1,0000	0,9989
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Neutropenie (Gesamt)	0,9926	1,0000	0,9999
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Neutropenie (nicht schwer)	0,9999	1,0000	0,9999
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Neutropenie (schwer)	0,9942	1,0000	0,9999
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Neutropenie (schwerwiegend)	1,0000	1,0000	0,9994
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Gesamt)	0,7593	0,7326	0,4068
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (nicht schwer)	0,7240	0,7298	0,4239
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (schwer)	0,9945	1,0000	0,9999

Endpunkte / Subgruppen	Alter (< 75 vs. ≥ 75)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (schwerwiegend)	0,9999	1,0000	0,9999
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (Gesamt)	0,8449	0,1241	0,6793
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (nicht schwer)	0,6778	0,1684	0,2313
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (schwer)	0,5602	0,7729	0,3097
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (schwerwiegend)	0,9997	1,0000	0,9997
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberfunktionsstörung (Gesamt)	0,2005	0,7485	0,1084
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberfunktionsstörung (nicht schwer)	0,1080	0,7801	0,1117
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberfunktionsstörung (schwer)	0,6855	0,4753	0,4703
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberfunktionsstörung (schwerwiegend)	0,9951	0,9198	0,9950
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Gesamt)	0,0770	0,6361	0,9447
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (nicht schwer)	0,9814	0,4310	0,9654
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (schwer)	0,4585	0,8827	0,8120
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (schwerwiegend)	0,2143	0,9618	0,8712
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (Gesamt)	0,9999	1,0000	1,0000
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (nicht schwer)	0,9999	1,0000	0,9999
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (schwer)	1,0000	1,0000	0,9991

Endpunkte / Subgruppen	Alter (< 75 vs. ≥ 75)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (schwerwiegend)	0,9992	1,0000	0,9990
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Augenerkrankungen (SOC)	0,4851	0,6198	0,5370
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Augenerkrankungen (SOC) – Konjuntivitis (PT)	0,9999	1,0000	0,9999
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Erbrechen (PT)	0,1713	0,4108	0,7584
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,8247	0,8429	0,5824
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)	0,3582	0,5718	0,9741
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Gangstörung (PT)	0,9999	1,0000	0,9998
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Harnwegsinfektion (PT)	0,4865	0,4982	**0,0256**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	0,1223	0,6739	0,5161
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Sturz (PT)	**0,0104**	0,8703	0,8297
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Rippenfraktur (PT)	0,3134	0,2793	0,7346
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC) – Gewichtsabnahme (PT)	0,8361	0,5777	0,5280
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0,3845	0,6658	0,4968
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Appetitabnahme (PT)	0,6578	0,7654	0,6496

Endpunkte / Subgruppen	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
	p-Wert	**p-Wert**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Hyperkaliämie (PT)	0,1276	0,8446	0,8903
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,9630	0,4217	0,2568
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Aufmerksamkeitsstörung (PT)	0,9919	0,9999	0,9905
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Schwindelgefühl (PT)	0,9281	0,3273	0,5785
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)	0,9910	0,9999	0,9901
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Kopfschmerz (PT)	0,7071	0,7791	0,3742
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Präsynkope (PT)	1,0000	1,0000	0,9999
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – *Restless-Legs* Syndrom (PT)	0,9997	1,0000	1,0000
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,4722	0,9224	0,9450
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Depression (PT)	0,4215	0,8213	0,8907
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	0,4725	0,1295	0,8484
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Dysurie (PT)	0,5844	0,8487	0,8368
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Hydronephrosie (PT)	0,9725	0,7566	0,8561
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Symptome der unteren Harnwege (PT)	0,1236	0,4308	0,1468

Endpunkte / Subgruppen	Alter (< 75 vs. ≥ 75)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Pollakisurie (PT)	0,4832	0,6395	0,3072
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)	0,7069	0,8036	0,1052
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)	0,7231	0,4710	0,3678
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Epistaxis (PT)	0,9473	0,9999	0,9811
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC)	0,5681	0,2166	0,8704
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzegefühl (PT)	0,9999	1,0000	0,9999
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzewallungen (PT)	0,9158	0,0827	0,5173
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hypertonie (PT)	0,7078	0,1558	0,7775
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,9323	0,4290	0,1558
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)	0,9356	0,9714	0,6285
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,9826	0,9273	0,2850
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	0,4599	0,7010	0,6335
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Hämaturie (PT)	0,6467	0,9446	0,2843
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)	0,5923	0,9865	0,6533

Endpunkte / Subgruppen	Alter (< 75 vs. ≥ 75)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)	0,3861	0,9734	0,5290
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Lungenembolie (PT)	0,5142	0,4809	0,4605
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC)	0,3997	0,5798	0,8423
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC) – Hypertonie (PT)	0,6949	0,9119	0,2008
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	0,3447	0,7169	0,1176
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – akutes Nierenversagen (PT)	0,4406	0,9843	0,2387
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Harnretention (PT)	0,6161	0,4590	0,7193
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse	0,2780	0,8906	0,7075
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – progressionsbereinigt	0,2409	0,8725	0,5977
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse	0,8405	0,3767	0,9618
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – progressionsbereinigt	0,6006	0,2692	0,9565
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,9165	0,7926	0,8780
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – progressionsbereinigt	0,7583	0,6481	0,9647
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,5192	0,9347	0,3631
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – progressionsbereinigt	0,8511	0,8808	0,4265

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
	p-Wert	**p-Wert**	**p-Wert**
Quelle: (3) Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*			

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Wie im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurde bei Belegen ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikationen in den Subgruppen neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen. (8)

Die Tabelle 4-89 zeigt die Ergebnisse für alle Endpunkte, bei denen ein Beleg für eine Interaktion vorlag. Diese werden im Folgenden zusammengefasst dargestellt.

In Abschnitt 4.3.1.3.2.1 findet sich eine Übersicht der *a priori* definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben" zum 3. Datenschnitt. Diese Ergebnisse werden ebenfalls zusammenfassend beschrieben.

Meta-Analysen wurden auf Ebene der Subgruppen nicht durchgeführt, da nur eine Studie in diesem Indikationsgebiet vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

Ergebnisse der *a priori* definierten Subgruppenanalysen

A priori waren eine Reihe an Subgruppenanalysen („PSA-Verdopplungszeit", „Gebrauch von knochenerhaltenden Wirkstoffen zu Studienbeginn", „Alter bei Studienbeginn", „*ECOG-Performance-Status*", „Region", „*Gleason Score*", „PSA-Wert bei Studienbeginn", „LDH-Wert zu Studienbeginn" und „Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn") für den Endpunkt „Gesamtüberleben" präspezifiziert. Ausschließlich in der Subgruppe zur Region zeigte sich eine Effektmodifikation, welche im nachfolgenden Abschnitt beschrieben wird, da diese ebenfalls der *post hoc*-Einteilung entsprach.

Ergebnisse der *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen

Schlussfolgerungen aus beobachteten Effektmodifikationen unterliegen den bekannten Einschränkungen für Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse sind aufgrund der folgenden Aspekte mit Vorsicht zu interpretieren: (8)

- *„Geringe Power: Oft erreichen Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte das Ergebnis innerhalb einer Subgruppe nicht statistisch signifikant sein muss. Anders ist die Situation, wenn schon bei der Fallzahlkalkulation eine für die Subgruppenanalyse angemessene Power berücksichtigt und ein entsprechend erhöhter Stichprobenumfang geplant wurde.*

- *Vergleichbarkeit zwischen Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen: Erfolgte die Randomisierung nicht nach dem Subgruppenmerkmal stratifiziert, so könnten sich die Behandlungsgruppen bei kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen in prognostischen Faktoren unterscheiden. In diesem Fall ist die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen gefährdet, sodass (nicht) vorhandene Unterschiede zwischen Subgruppen allein durch diese Imbalance bedingt sein können.*

- *Effektmodifikation durch mehr als ein Subgruppenmerkmal (Wechselwirkung höherer Ordnung): Liegt für einen Endpunkt beispielsweise ein Unterschied sowohl zwischen zwei Altersgruppen als auch zwischen Männern und Frauen vor, so ist zur Interpretation eine Auswertung separat für jede Altersgruppe getrennt für Männer und Frauen nötig (also eine Analyse zu vier Subgruppen). Eine solche Auswertung liegt jedoch selten vor.*

- *[…] keinen Beweischarakter hätten, insbesondere wenn sie nicht a priori geplant wurden. Wenn Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale post hoc stattfinden, könnten ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden. […]“*

Weiterhin ist zu beachten, dass das Subgruppenmerkmal „*Gleason Sore* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ bereits mit einer unterschiedlichen Prognose für die Patienten verbunden ist. Patienten mit hohem *Gleason Score* weisen per se eine schlechtere Prognose als Patienten ohne diese Erkrankung auf.

Gesamtüberleben

Bezüglich des Endpunkts „Gesamtüberleben“ zeigte sich im Rahmen der *a priori* und *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Region“. Während der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid im 3. Datenschnitt in den Subgruppenkategorien Nordamerika (HR = 0,76 (95 %-KI [0,46; 1,25]), p = 0,2794) und Rest der Welt (HR = 1,00 (95 %-KI [0,73; 1,36]),

p = 0,9849) nicht beobachtet werden konnte, war dieser umso stärker in der Region „Europa“ (HR = 0,55 (95 %-KI [0,42; 0,73]), p < 0,0001) ausgeprägt. Auf Basis dieser Subgruppenanalyse ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine fehlende Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Ebene der Gesamtstudie auf den deutschen Versorgungskontext

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

In Bezug auf den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ konnte sowohl für die Primäranalyse (p = 0,0068) als auch für die Sensitivitätsanalyse (p = 0,0029) eine Interaktion für die Subgruppe „Region“ festgestellt werden. In allen Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Enzalutamid.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ ergab sich im Rahmen der Subgruppenanalysen für das Merkmal „Region“ eine Effektmodifikation hinsichtlich der Primäranalyse (p = 0,0189) sowie auch für die Sensitivitätsanalyse (p = 0,0150).

Während sich in der Primäranalyse für die Subgruppenkategorien „Europa“ und „Rest der Welt“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid zeigte, konnte für die Subgruppenkategorie „Nordamerika“ kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Innerhalb der Sensitivitätsanalyse war der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid auf Hauptebene nur noch in der Subgruppenkategorie „Europa“ zu beobachten.

Sicherheit

Auf Ebene der aggregierten unerwünschten Ereignisse, nicht schweren (CTCAE Grad < 3) unerwünschten Ereignisse, schweren (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, einschließlich der jeweiligen progressionsbereinigten Auswertungen, wurden keine Effektmodifikationen beobachtet.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT konnte für das Subgruppenmerkmal Alter eine Effektmodifikation beim PT – Sturz (p = 0,006) festgestellt werden. Während sich für die Patienten < 75 Jahre kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, ergab sich für die Patienten ≥ 75 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid.

Für das Subgruppenmerkmal „Region“ konnten keine signifikanten Interaktionen in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT festgestellt werden.

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „*Gleason Score*“ ergaben sich signifikante Interaktionen beim PT – Harnwegsinfektion, in der besonders die Patienten mit einem *Gleason Score* ≤ 7 von einer Behandlung mit Enzalutamid profitierten.

Zusammenfassende Bewertung der Subgruppenanalysen

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 7 Belege für eine Effektmodifikation bei 279 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die 7 signifikanten Interaktionstests auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich folglich um Zufallseffekte handelt.

Bei zwei der sieben Belege für eine Effektmodifikation zeigten sich gleichgerichtete Effekte in den Subgruppenausprägungen zugunsten von Enzalutamid und kein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene („Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Region“ und „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle) – Region). Hinsichtlich der Effektmodifikationen zum Gesamtüberleben sowie für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (einschließlich Sensitivitätsanalyse) zeigte sich lediglich in den Subgruppenausprägungen „Nordamerika“ und/oder „Rest der Welt“ ein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene. Für die Patienten aus Europa konnte weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid beobachtet werden. Innerhalb der restlichen zwei Belege für eine Interaktion im Rahmen der Sicherheit zeigte sich, wie in Tabelle 4-89 dargestellt, kein klares Muster, da sich für die einzelnen Subgruppenausprägungen sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Enzalutamid ergaben. Darüber hinaus besteht für die beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse nicht nach Subgruppen differenziert werden müssen.

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER – 3. Datenschnitt

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. ADT Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Mortalität			
Gesamtüberleben			
Region	Nordamerika	HR: 0,76 [0,46; 1,25], p = 0,2794	p = 0,0236
	Europa	HR: 0,55 [0,42; 0,73], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 1,00 [0,73; 1,36], p = 0,9849	
Morbidität			
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie			
Region	Nordamerika	HR: 0,30 [0,20; 0,45], p < 0,0001	p = 0,0068
	Europa	HR: 0,24 [0,19; 0,30], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,41 [0,32; 0,53], p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle			
Region	Nordamerika	HR: 0,30 [0,20; 0,45], p < 0,0001	p = 0,0029
	Europa	HR: 0,24 [0,19; 0,30], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,43 [0,33; 0,55], p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie			
Region	Nordamerika	HR: 0,94 [0,51; 1,73], p = 0,8481	p = 0,0189
	Europa	HR: 0,42 [0,31; 0,57], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,65 [0,47; 0,91], p = 0,0104	
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle			
Region	Nordamerika	HR: 0,73 [0,47; 1,13], p = 0,1544	p = 0,0150
	Europa	HR: 0,49 [0,39; 0,62], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,79 [0,60; 1,03], p = 0,0765	
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT) – Gesamt			
Gleason Score	≤ 7	HR: 0,34 [0,19; 0,61], p = 0,0002	p = 0,0256
	≥ 8	HR: 0,90 [0,43; 1,87], p = 0,7777	
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT) – Gesamt			
Alter	< 75 Jahre	HR: 0,96 [0,55; 1,67], p = 0,8929	p = 0,0104
	≥ 75 Jahre	HR: 3,65 [1,77; 7,55], p = 0,0002	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. ADT Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Quelle: (2, 3) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class.*			

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalysen „Mortalität“

4.3.1.3.2.2.2.1 Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Gesamtüberleben							
PROSPER							
Nord-amerika	141	43 (30,5)	n. e. [58,1; n. e.]	63	24 (38,1)	57,6 [47,1; n. e.]	0,76 [0,46; 1,25] p = 0,2794
Europa	458	119 (26,0)	67,0 [64,0; n. e.]	232	95 (40,9)	55,1 [48,0; n. e.]	0,55 [0,42; 0,73] p < 0,0001
Rest der Welt	334	126 (37,7)	58,3 [52,3; n. e.]	173	59 (34,1)	58,8 [54,4; n. e.]	1,00 [0,73; 1,36] p = 0,9849
Interaktionstest							**p = 0,0236[b]**

Quelle: (2)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

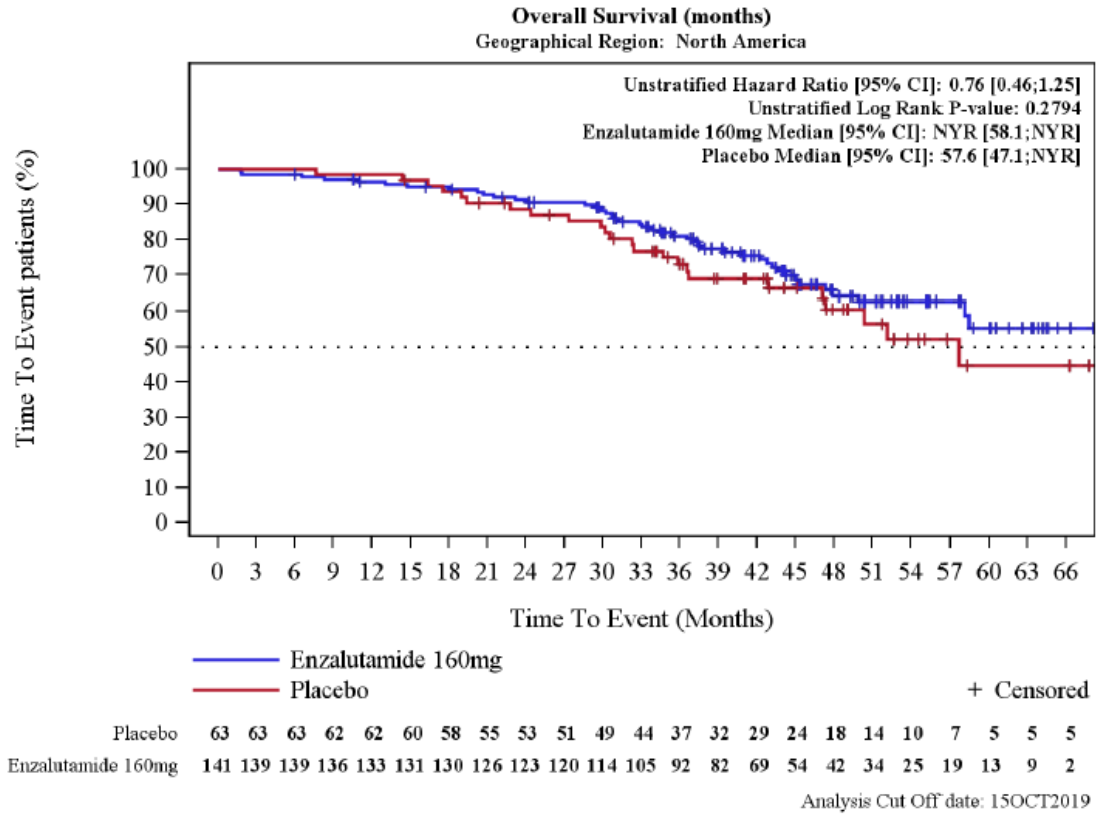

Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

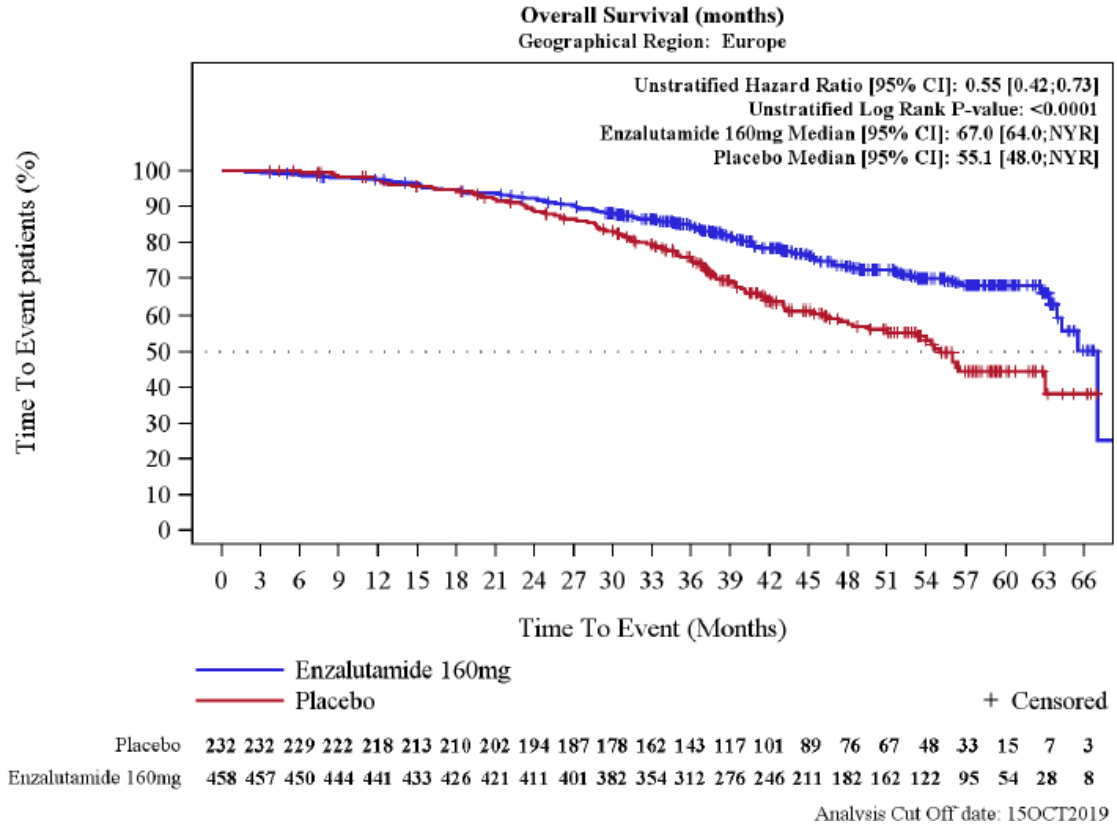

Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

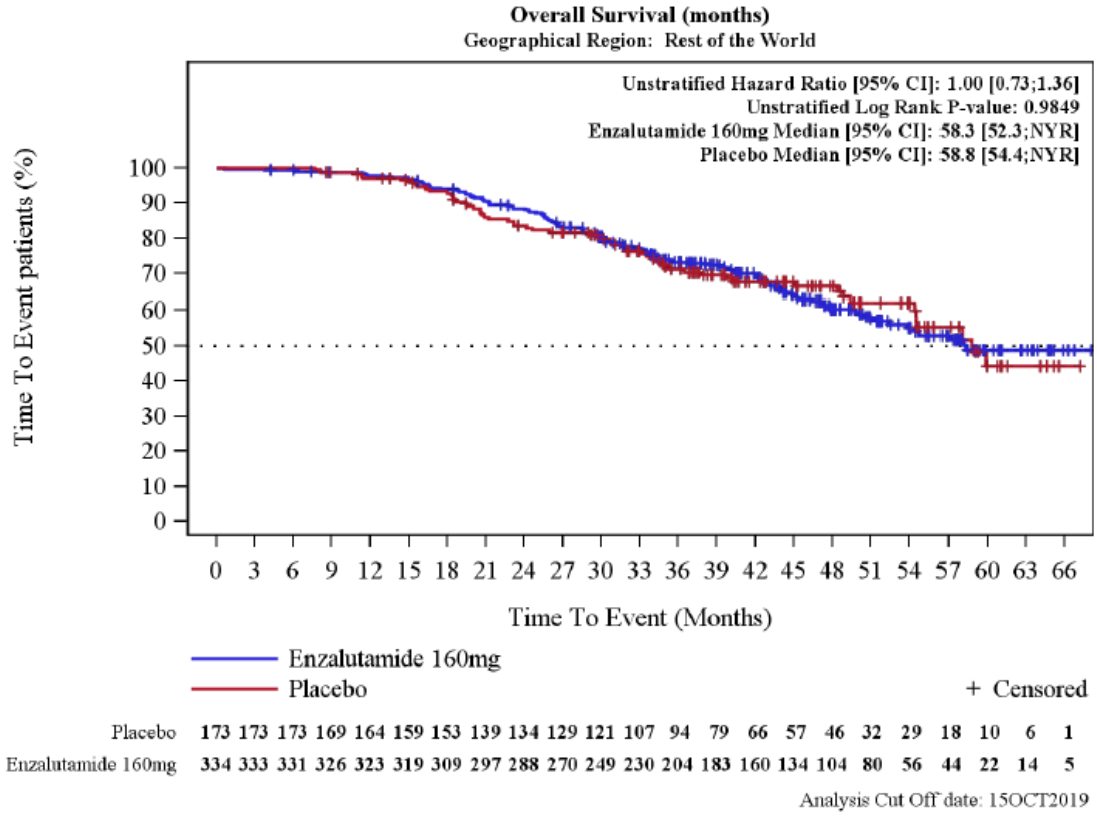

Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen „Morbidität“

4.3.1.3.2.2.3.1 Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie							
PROSPER							
Nord-amerika	141	51 (36,2)	61,5 [46,0; n. e.]	63	45 (71,4)	19,1 [14,8; 25,8]	0,30 [0,20; 0,45] p < 0,0001
Europa	458	131 (28,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	232	155 (66,8)	19,3 [16,3; 22,8]	0,24 [0,19; 0,30] p < 0,0001
Rest der Welt	334	138 (41,3)	49,2 [40,9; 66,7]	173	113 (65,3)	19,0 [15,6; 26,3]	0,41 [0,32; 0,53] p < 0,0001
Interaktionstest							**p = 0,0068[b]**

Quelle: (2)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

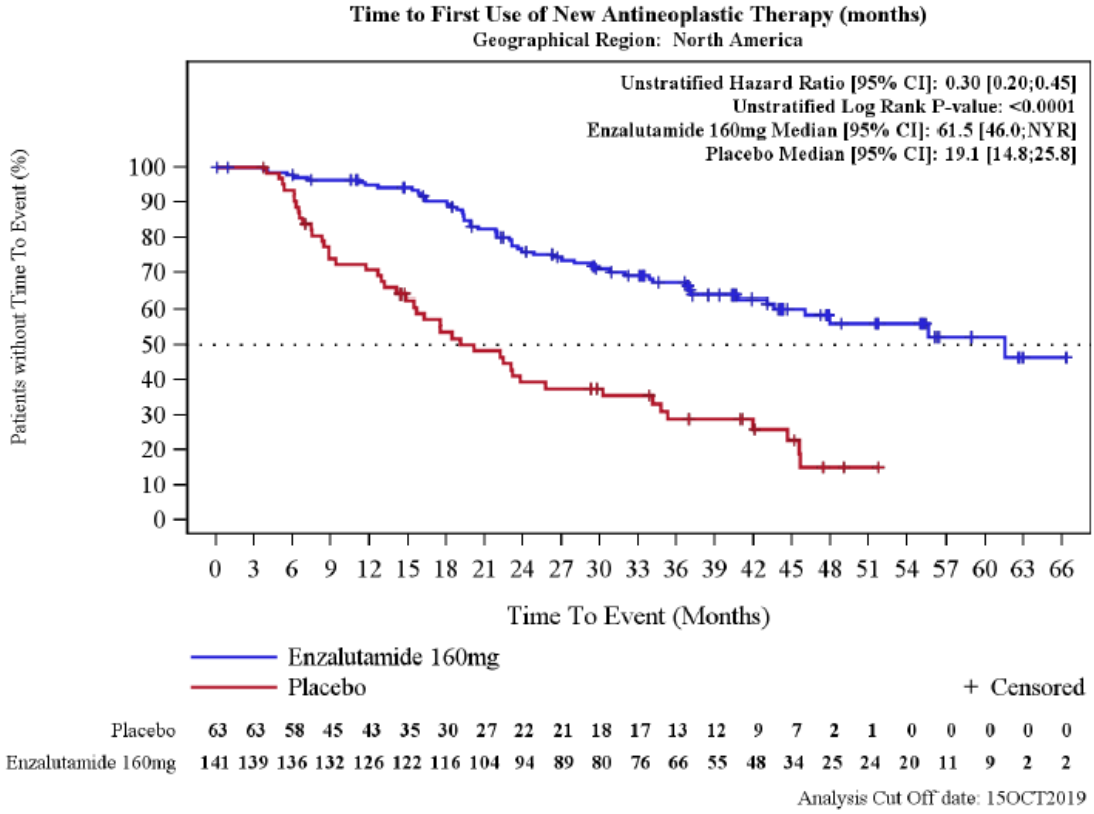

Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

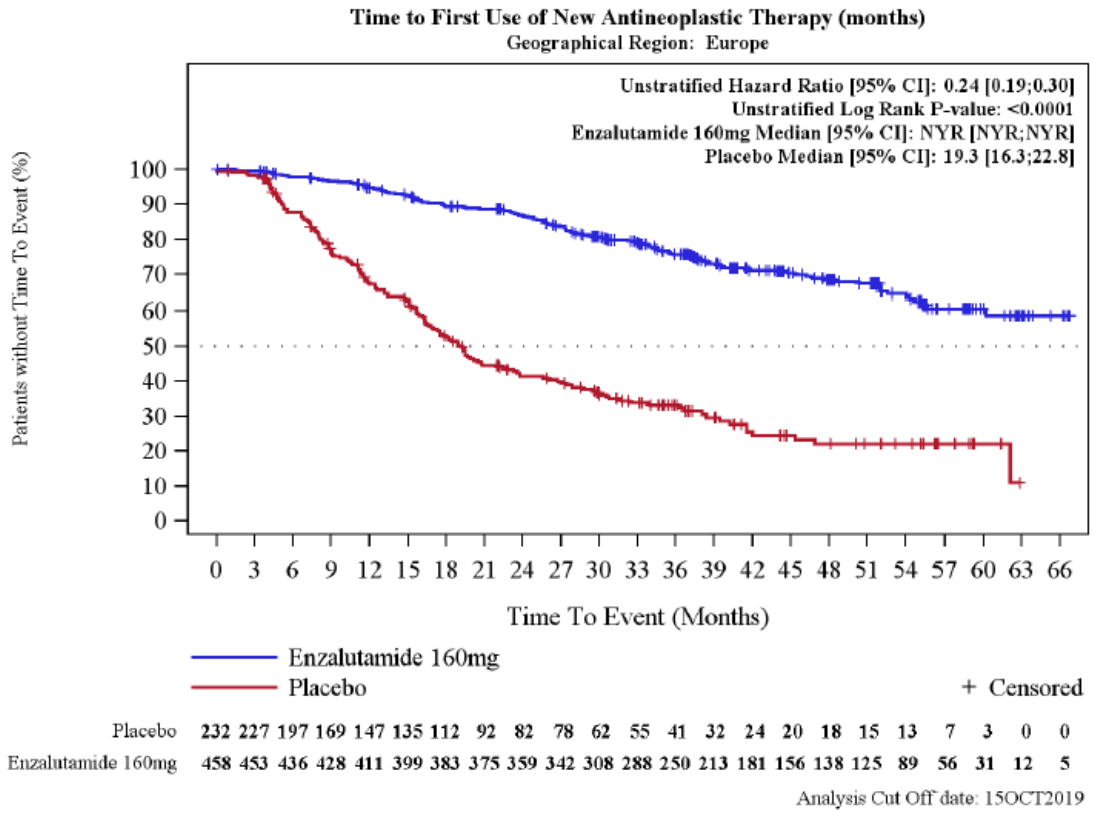

Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

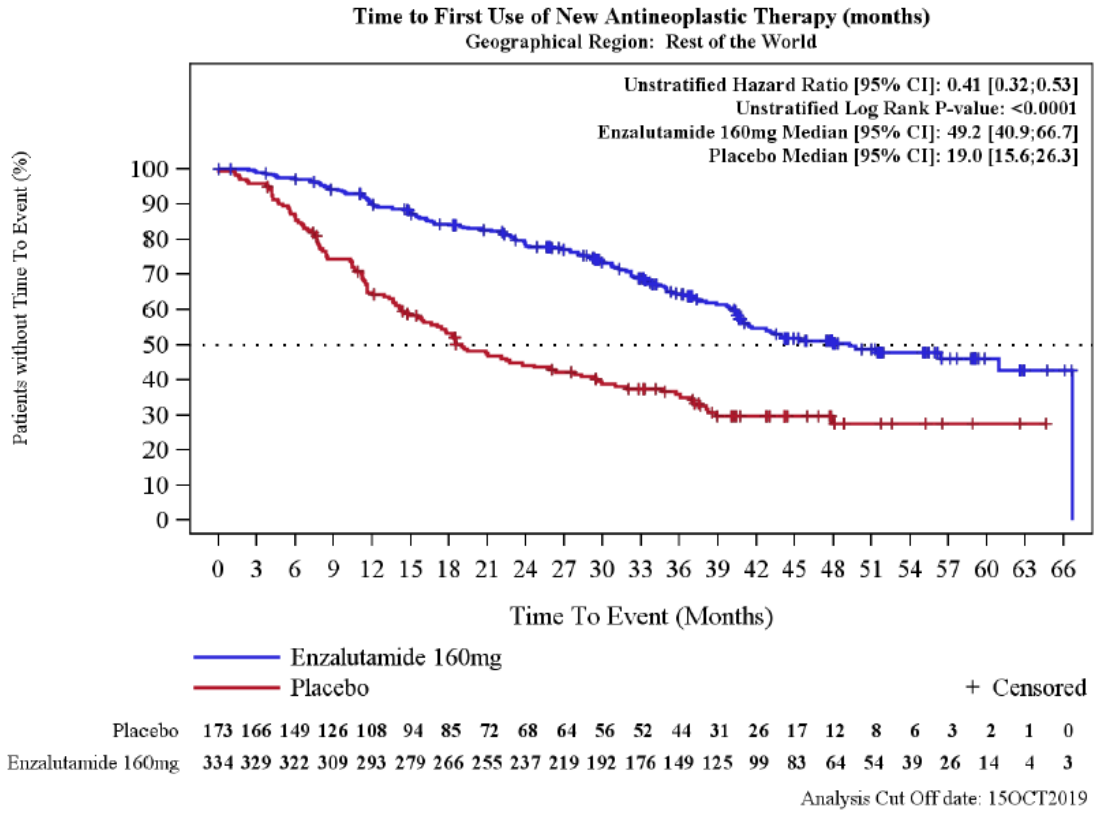

Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle							
PROSPER							
Nord-amerika	141	52 (36,9)	61,5 [43,6; n. e.]	63	46 (73,0)	19,1 [14,8; 25,8]	0,30 [0,20; 0,45] p < 0,0001
Europa	458	135 (29,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	232	157 (67,7)	19,0 [16,3; 22,1]	0,24 [0,19; 0,30] p < 0,0001
Rest der Welt	334	148 (44,3)	43,9 [40,5; 60,9]	173	115 (66,5)	18,5 [14,9; 25,8]	0,43 [0,33; 0,55] p < 0,0001
Interaktionstest							**p = 0,0029[b]**

Quelle: (2)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

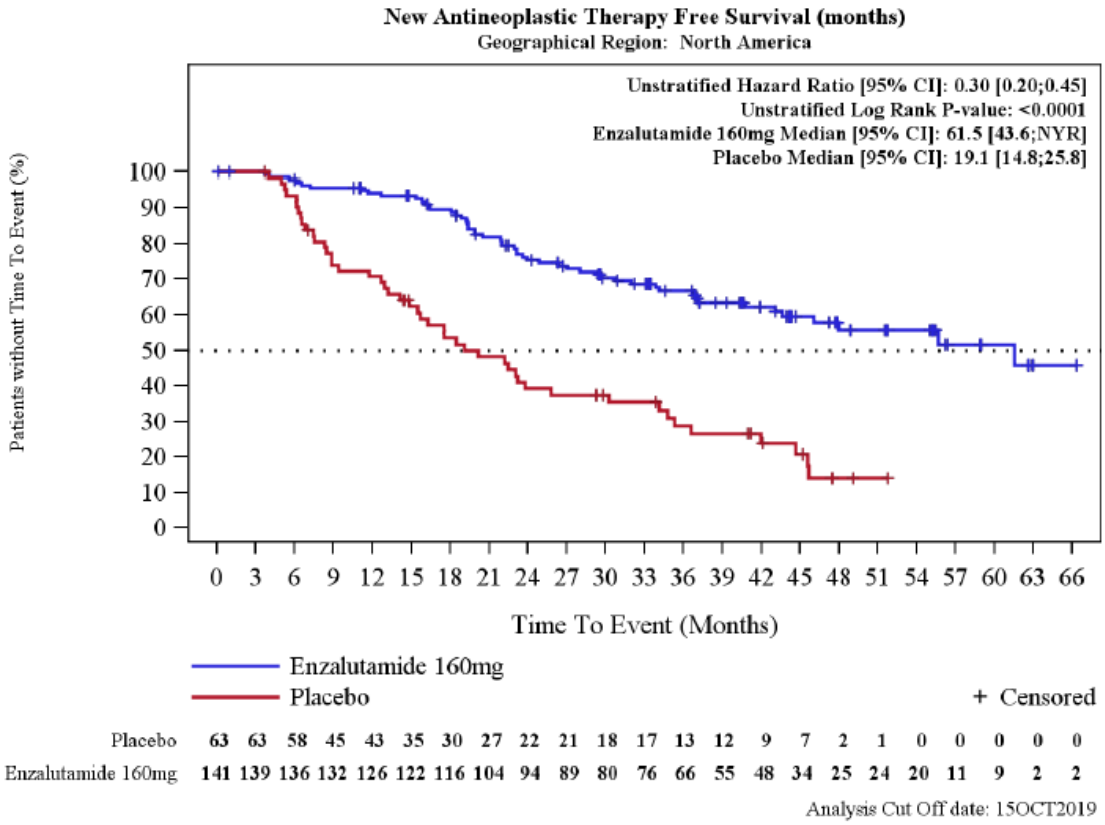

Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

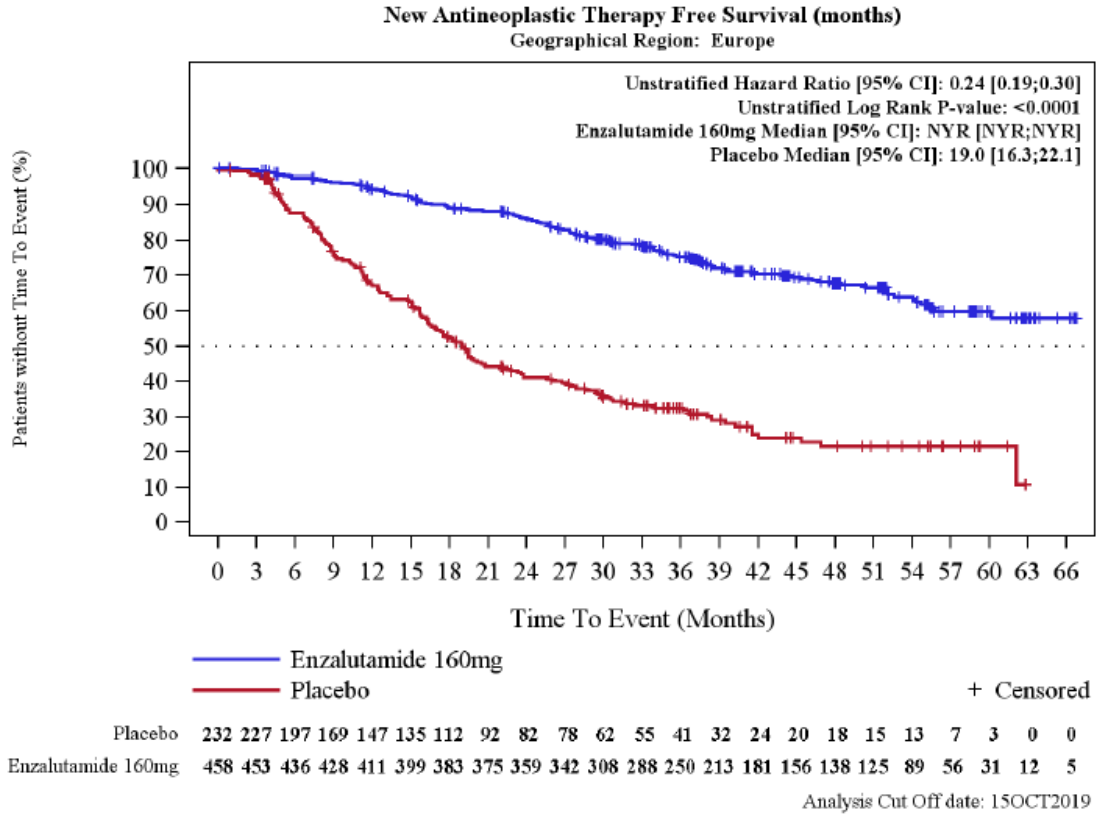

Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

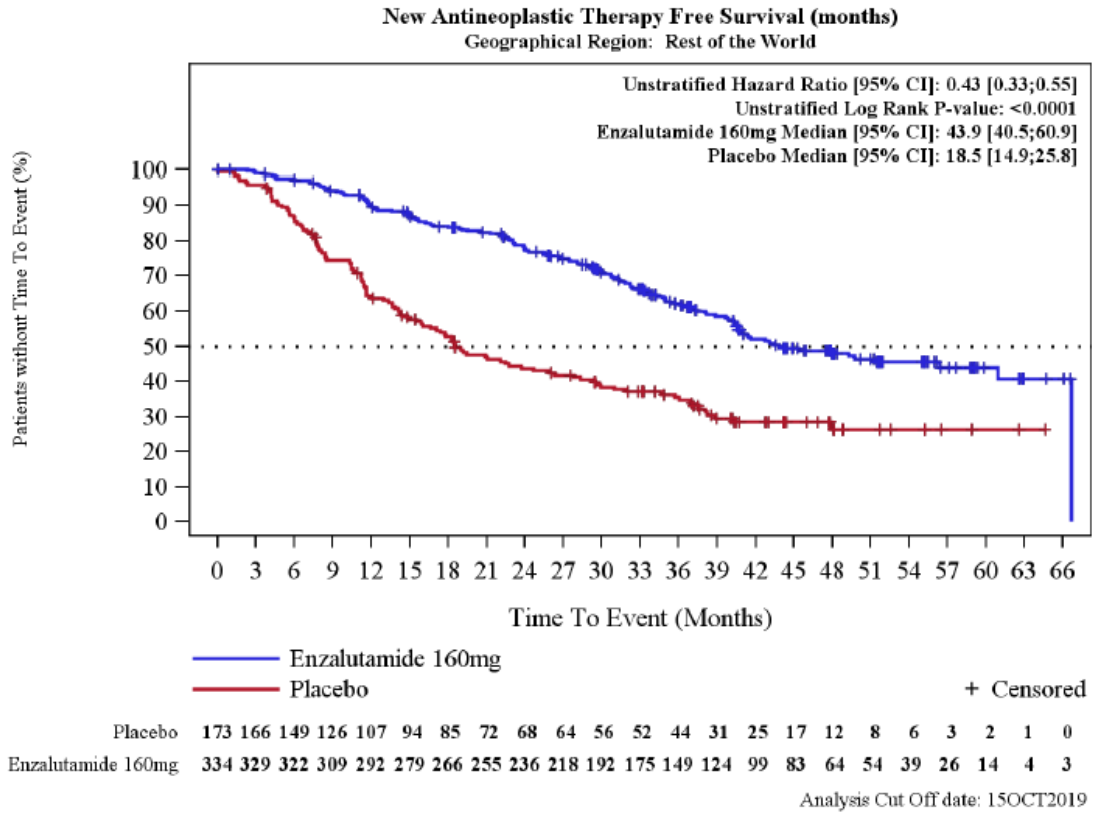

Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

4.3.1.3.2.2.3.2 Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie							
PROSPER							
Nord-amerika	141	34 (24,1)	n. e. [61,5; n. e.]	63	15 (23,8)	54,9 [46,9; n. e.]	0,94 [0,51; 1,73] p = 0,8481
Europa	458	87 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	232	82 (35,3)	n. e. [45,4; n. e.]	0,42 [0,31; 0,57] p < 0,0001
Rest der Welt	334	88 (26,3)	66,0 [66,0; n. e.]	173	58 (33,5)	57,4 [44,8; n. e.]	0,65 [0,47; 0,91] p = 0,0104
Interaktionstest							**p = 0,0189[b]**

Quelle: (2)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

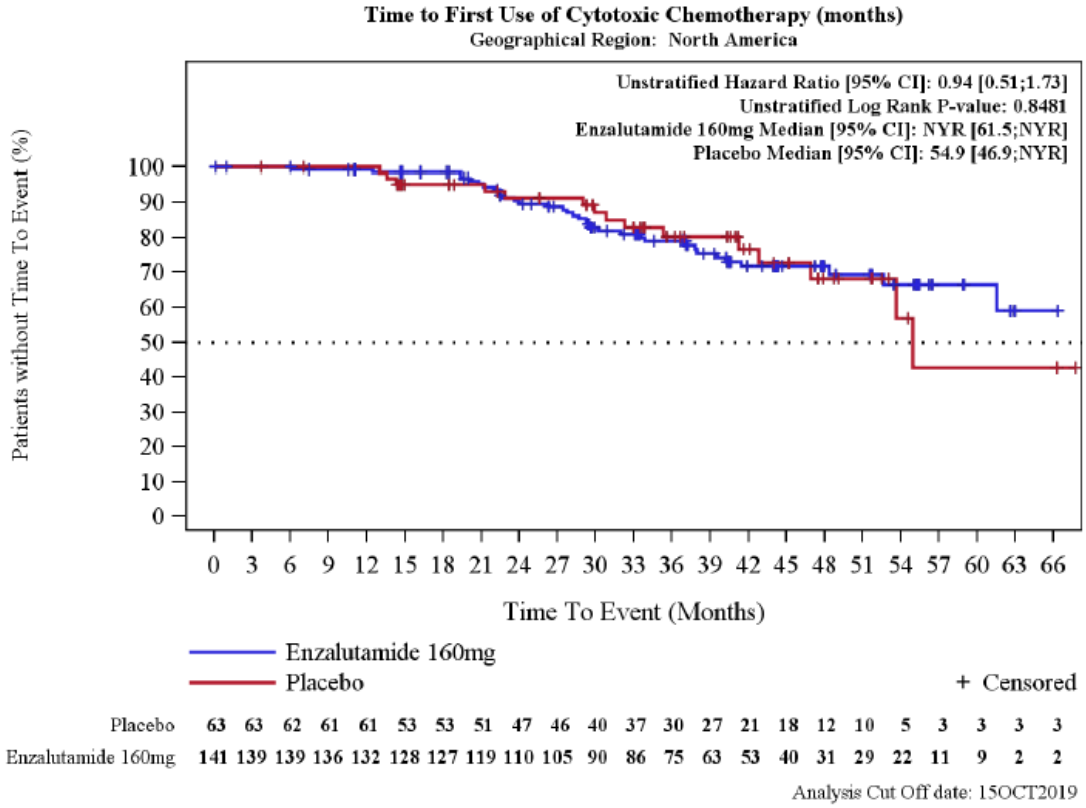

Abbildung 105: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

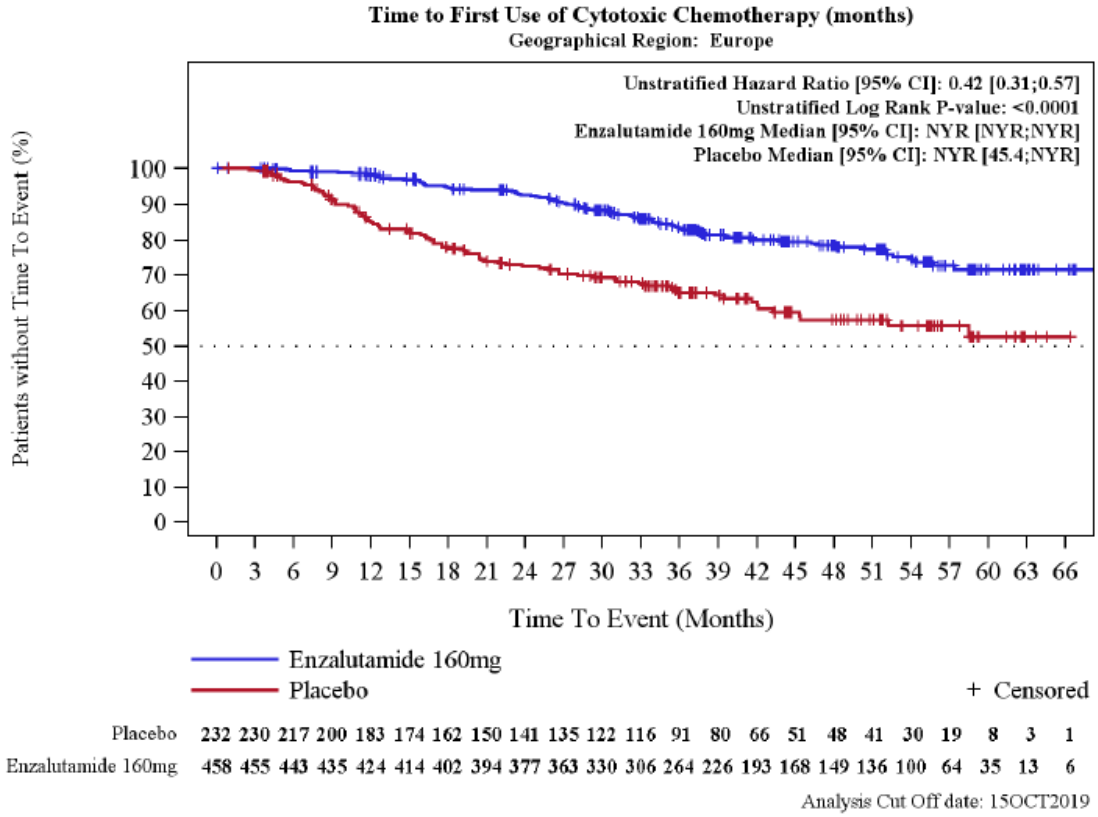

Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

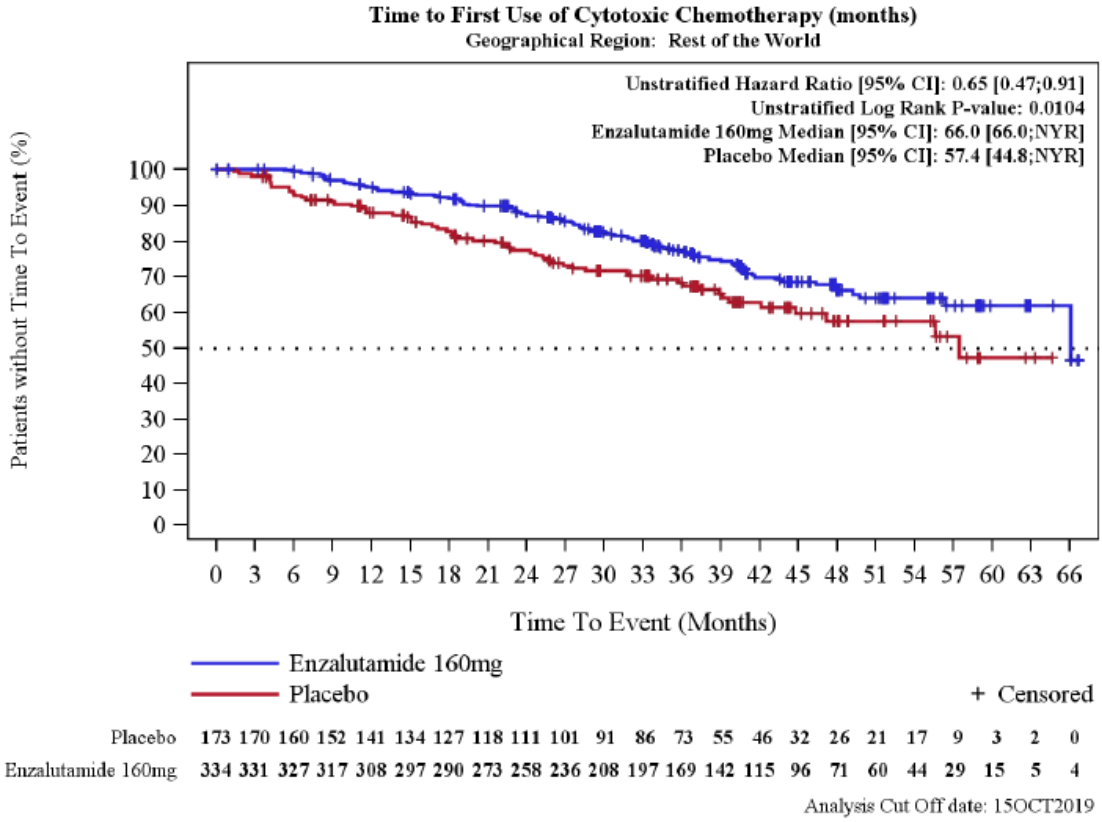

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben							
PROSPER							
Nord-amerika	141	56 (39,7)	58,1 [44,3; n. e.]	63	32 (50,8)	47,1 [35,3; 54,9]	0,73 [0,47; 1,13] p = 0,1544
Europa	458	159 (34,7)	63,4 [57,4; n. e.]	232	126 (54,3)	39,4 [34,0; 43,4]	0,49 [0,39; 0,62] p < 0,0001
Rest der Welt	334	157 (47,0)	46,4 [40,9; 58,3]	173	84 (48,6)	42,1 [35,7; 55,6]	0,79 [0,60; 1,03] p = 0,0765
Interaktionstest							**p = 0,0150[b]**

Quelle: (2)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

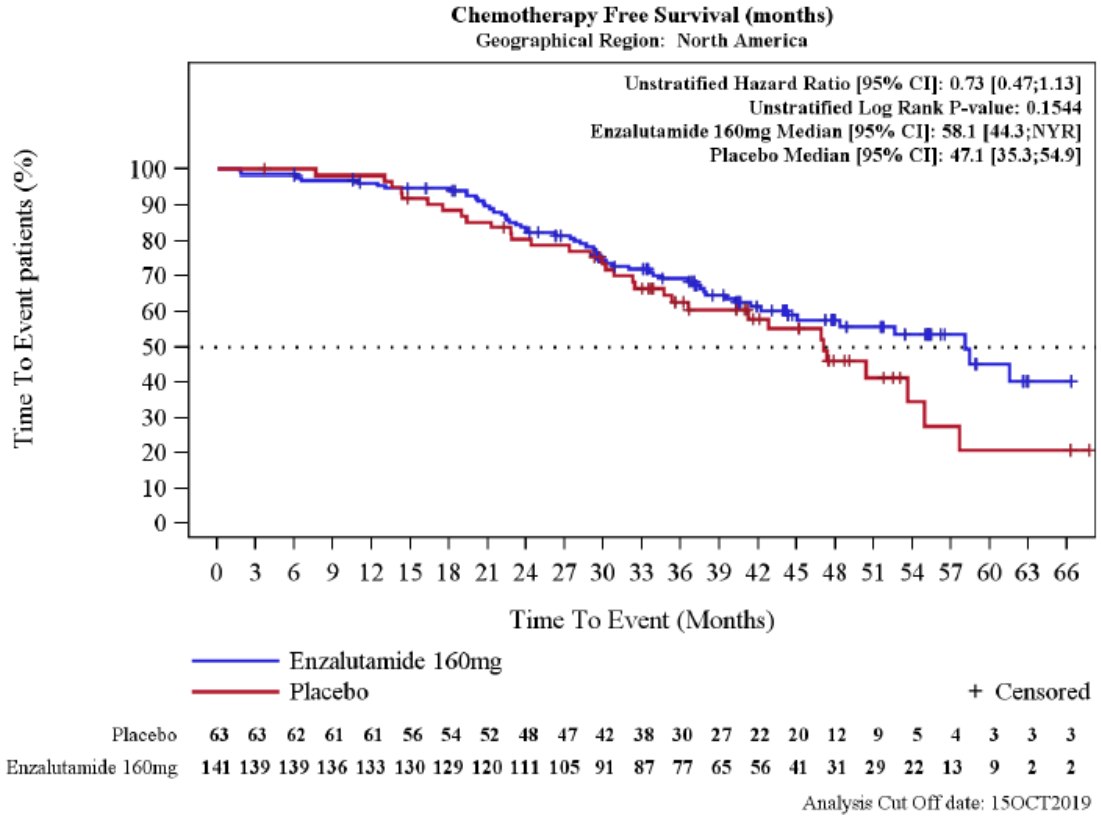

Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

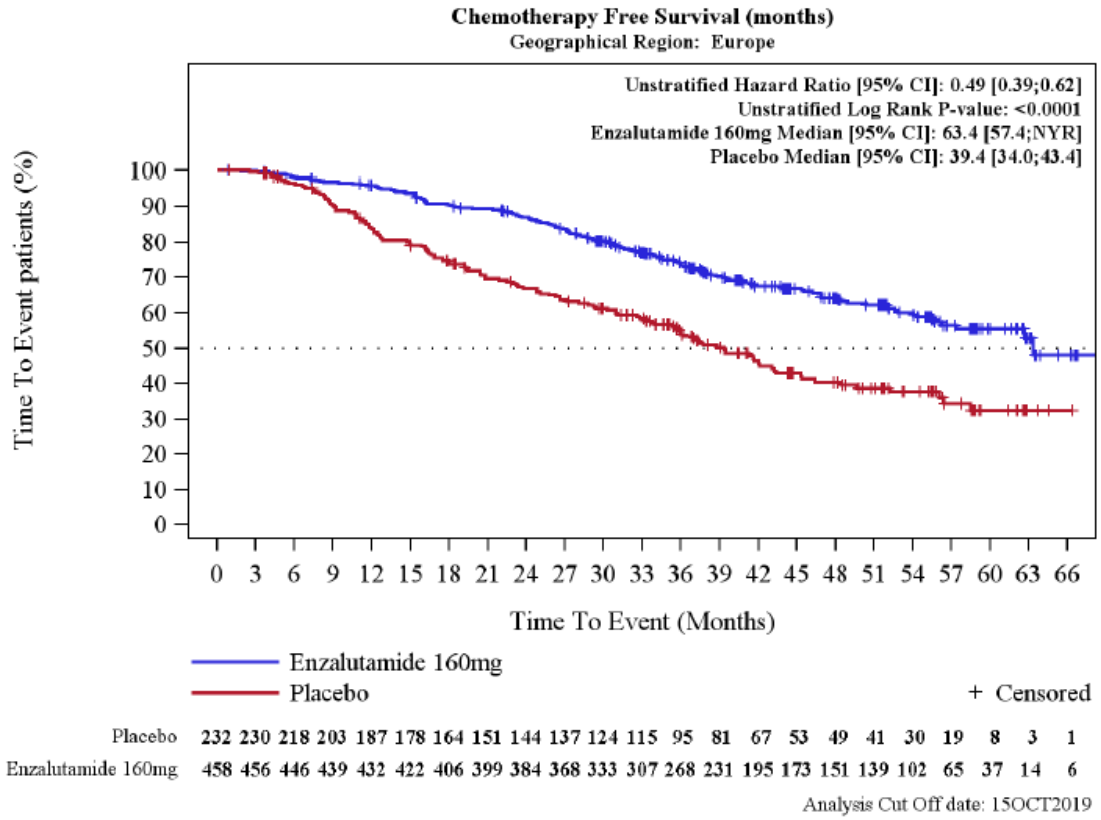

Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

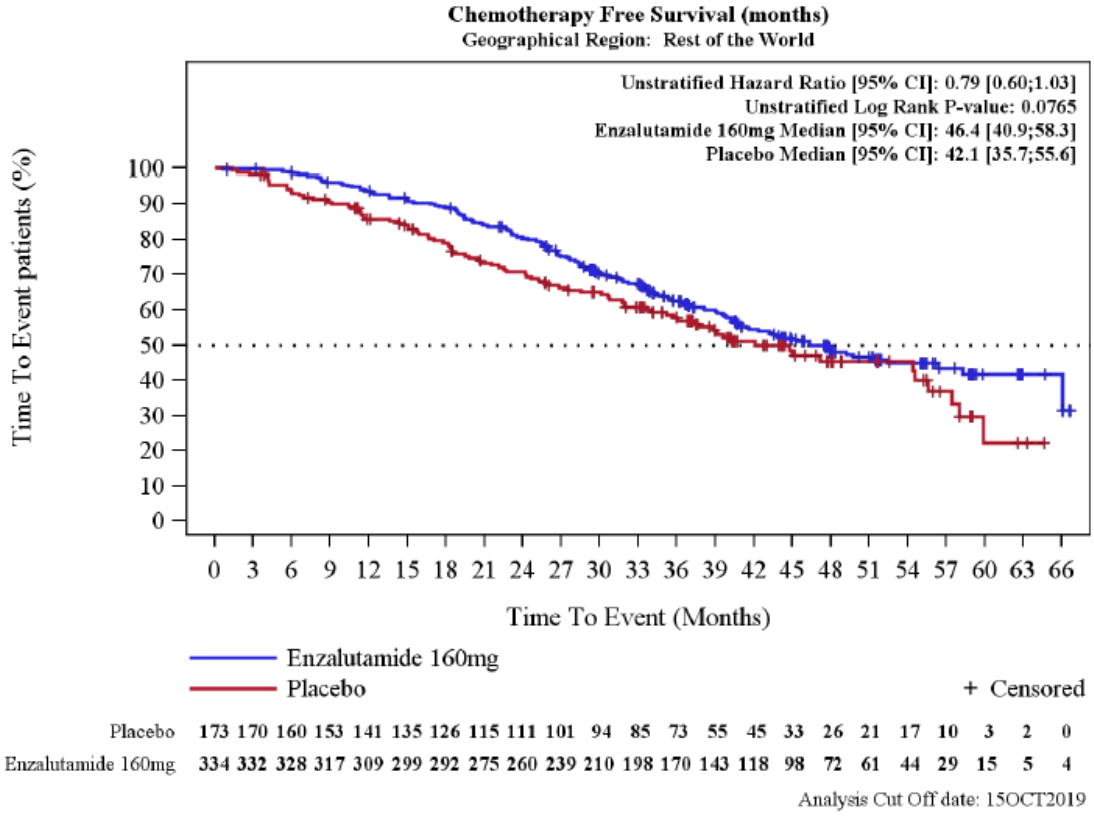

Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (58)

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen „Sicherheit“

4.3.1.3.2.2.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ – Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Harnwegsinfektionen (PT) – Gesamt							
PROSPER							
Gleason Score ≤ 7	511	32 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	239	21 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,19; 0,61] p = 0,0002
Gleason Score ≥ 8	379	35 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	207	10 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,43; 1,87] p = 0,7777
Interaktionstest							**p = 0,0256[b]**

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term*
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

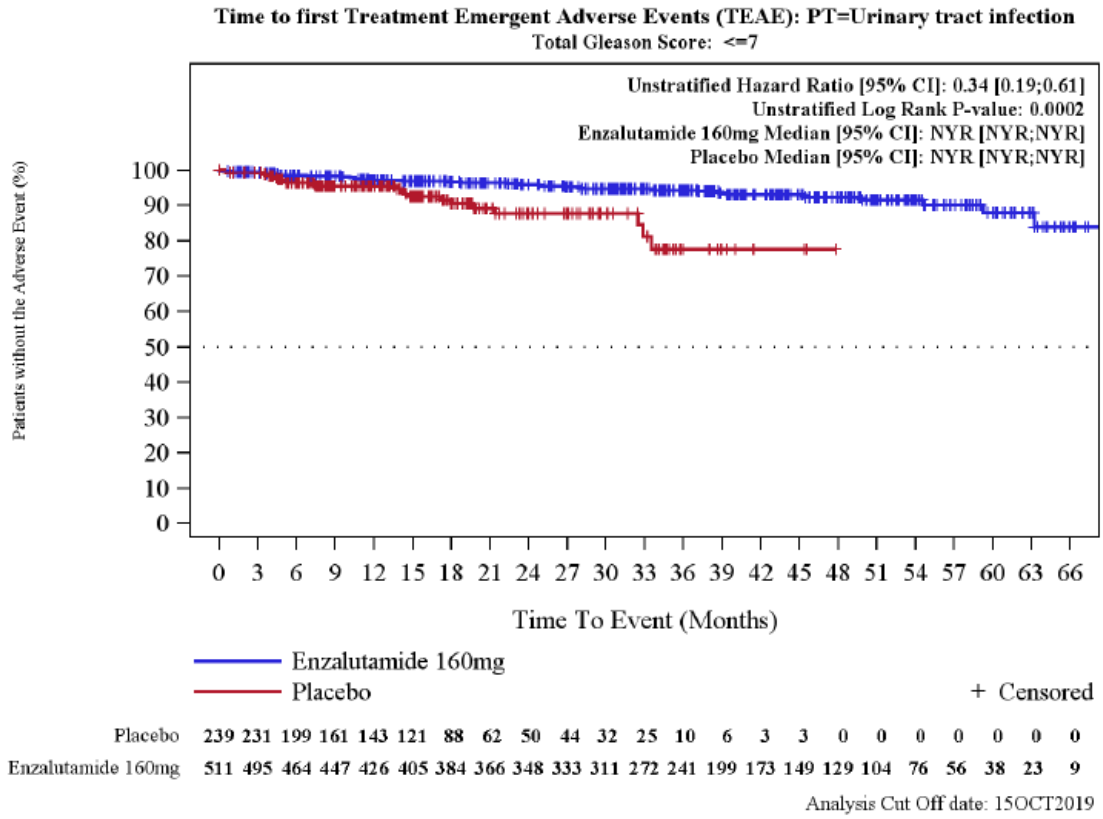

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

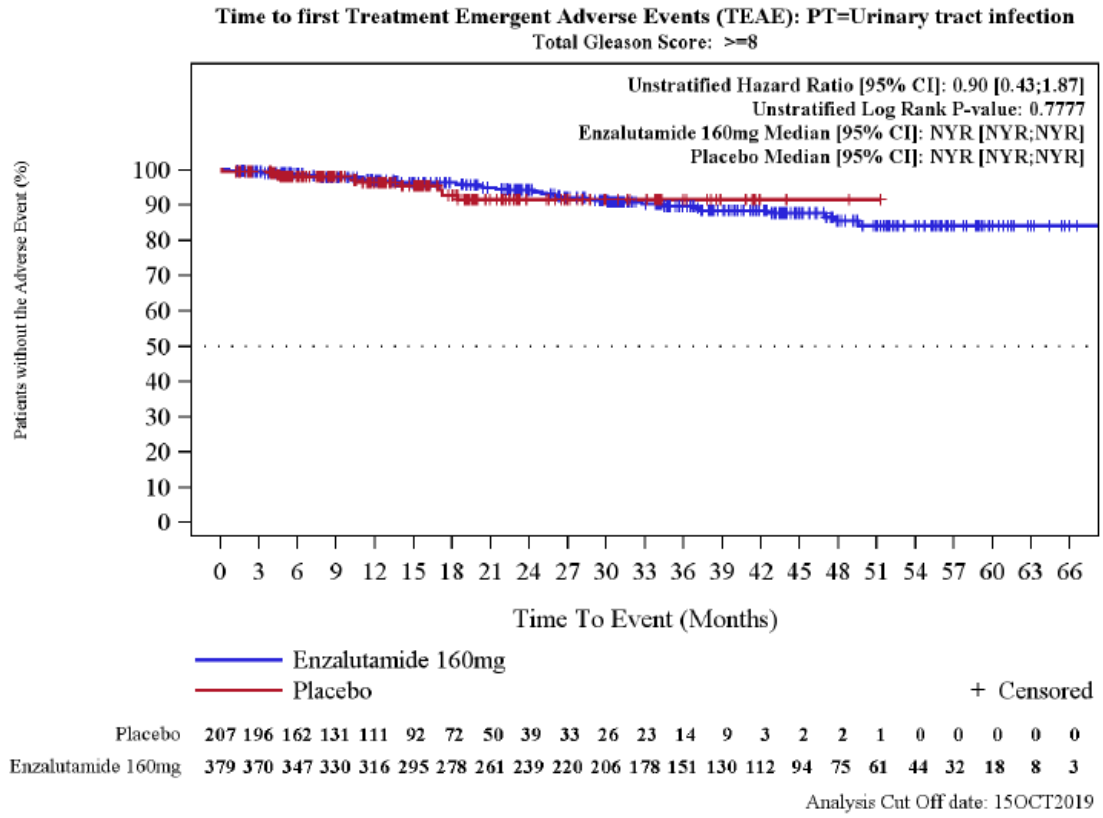

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

4.3.1.3.2.2.4.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ – Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-96: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid + ADT**			**ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Sturz (PT) – Gesamt							
PROSPER							
< 75 Jahre	488	68 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	266	17 (6,4)	n. e. [39,7; n. e.]	0,96 [0,55; 1,67] p = 0,8929
≥ 75 Jahre	442	96 (21,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	199	8 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,65 [1,77; 7,55] p = 0,0002
Interaktionstest							**p = 0,0104[b]**

Quelle: (3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term*
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

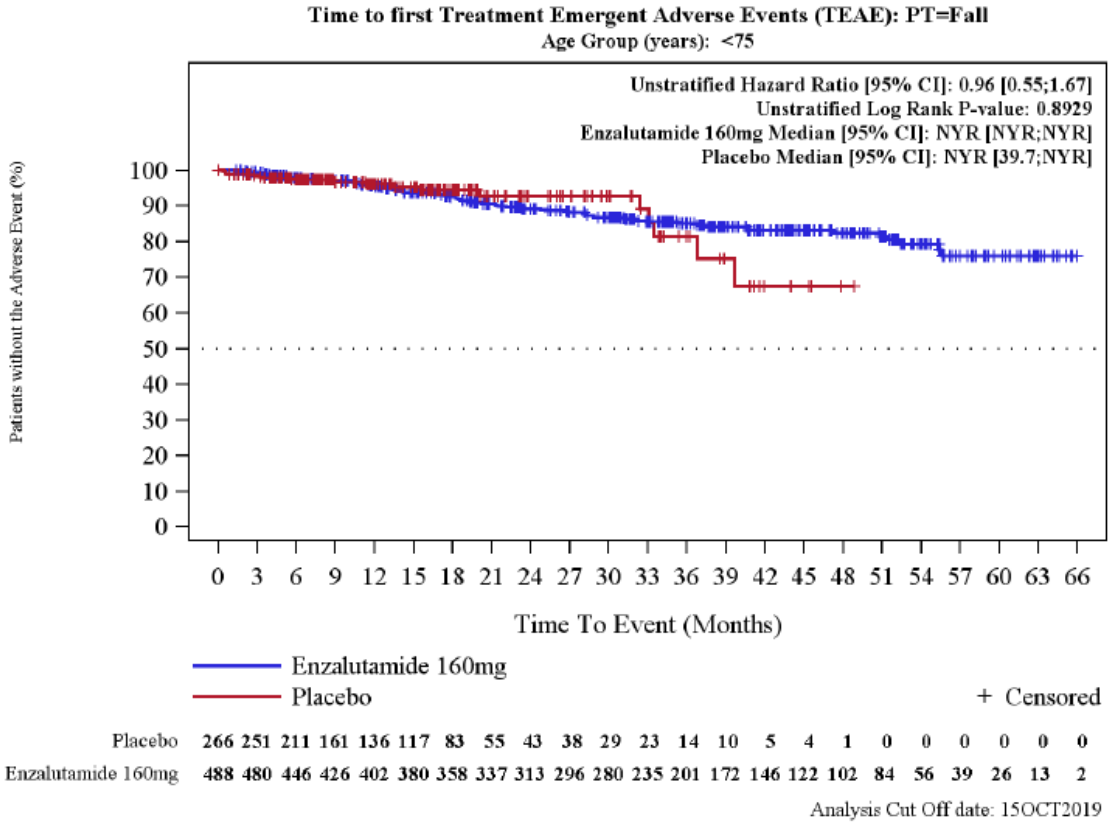

Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

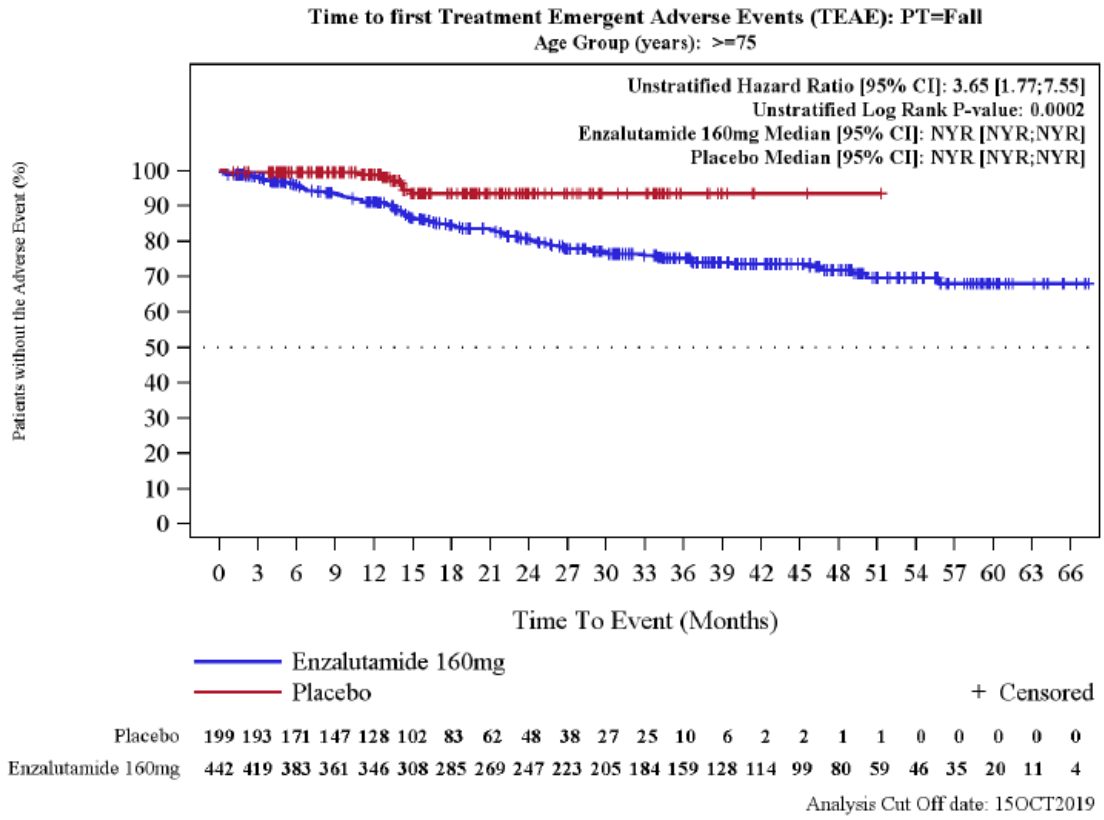

Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ – 3. Datenschnitt
Quelle: (60)

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie PROSPER

Studienbericht/Analysepläne:

1. Medivation Inc. Clinical Study Report: PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 08.12.2017. 2017. (49)

2. Pfizer. Statistical Analysis Plan - Version 5.0. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 18.11.2019. 2019. (62)

3. Medivation Inc. Clinical Study Protocol Version 5 - PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 26.01.2018. 2018. (53)

4. Medivation Inc. Supplemental Clinical Study Report: PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 02.10.2018. 2018. (63)

5. Medivation Inc. Supplemental Clinical Study Report: PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 24.04.2020. 2020. (52)

Studienregistereinträge:

6. Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02003924. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER) [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003924 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020. (20)

7. Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2012-005665-12. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005665-12 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000. (42)

8. Novotech Asia Korea. ICTRP: KCT0001047. PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001047 Zugriff: 16.03.2020]. 2019. (19)

9. Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2012-005665-12-SE. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.12.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005665-12-SE [Zugriff: 16.03.2020]. 2019. (18)

10. Medivation, Inc. ICTRP: DRKS00008798. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer - PROSPER [online]. Stand: 24.02.2020. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008798 Zugriff: 16.03.2020]. 2020. (43)

11. Pfizer. ICTRP: NCT02003924. PROSPER: A MULTINATIONAL, PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF ENZALUTAMIDE IN PATIENTS WITH NONMETASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 17.02.2020. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003924 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020. (44)

12. Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2012-005665-12. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 16.03.2020]. 0000. (45)

Post-hoc Datenanalysen:

13. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Baseline characteristics. Stand: 13.08.2018. 2018. (51)

14. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität und Morbidität für die Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 15.04.2020. 2020. (2)

15. Astellas Pharma. Kaplan-Meier Kurven zur Mortalität und Morbidität für die Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 15.04.2020. 2020. (58)

16. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit für die Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 15.04.2020. 2020. (3)

17. Astellas Pharma. Kaplan-Meier Kurven zur Sicherheit für die Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 15.04.2020. 2020. (60)

18. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit (Inzidenzen) für die Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 24.03.2020. 2020. (59)

19. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Postprogressions-Therapien, den Begleitmedikationen und Beobachtungszeiten in der Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 24.03.2020. 2020. (50)

20. Pfizer. Figure 14.2.2.3.1 - Forest Plot for Duration of Overall Survival - Subgroup Analysis. Stand: 30.01.2020. 2020. (61)

21. Pfizer. Table 14.1.3 - Patient Disposition by Study Treatment Phase - ITT Population. Stand: 29.01.2020. 2020. (54)

22. Pfizer. Table 14.1.9 - Extent of Exposure of Study Drug - Safety-Population. Stand: 30.01.2020. 2020. (55)

Publikation:

23. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 378(26): 2465-2474. (17)

24. Tombal, B., Saad, F., Penson, D., Hussain, M., Sternberg, C. N. 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. The Lancet. Oncology 2019; 20(4): 556-569. (21)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzklassifizierung

Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber der ZVT in der Indikation *„Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom“* liegt eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie vor. Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, placebokontrollierte Phase-III-Studie in welcher insgesamt 1.401 Patienten mit hohem Risiko für eine Metastasierung, aufgeteilt im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme Enzalutamid (933 Patienten) und Placebo (468 Patienten; im Dokument als Vergleichsgruppe bezeichnet), untersucht wurden. Die Patienten in beiden Studienarmen behielten neben der Therapie mittels Enzalutamid bzw. Placebo die bestehende konventionelle Androgendeprivation bei. Diese war definiert als eine operative Kastration bzw. eine medikamentöse Kastration mittels der Behandlung von LHRH-Analoga. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch behandelnder Arzt waren über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert. Nach Erreichen des primären Zielkriteriums des MFS wurde die Verblindung der Studie aufgehoben und geeignete Patienten konnten die Studie im Rahmen einer *Open-Label*-Periode fortführen. Patienten, die nicht für die *Open-Label*-Periode geeignet waren (z. B. aufgrund von vorheriger Krankheitsprogression oder Initiierung einer neuen antineoplastischen Behandlung für das Prostatakarzinom), gingen in die Langzeit-Nachbeobachtung über. Ein *Cross-over* von Patienten im ADT- in den Enzalutamid-Behandlungsarm war mit 18,6 % vergleichsweise niedrig, da ein Großteil der Patienten im ADT-Arm bereits vor Möglichkeit des Behandlungswechsels eine Krankheitsprogression erfuhr. Die Studie ist somit hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. (9) Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In der Studie wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Neben einem möglichen Behandlungswechsel nach dem Erreichen des primären Endpunktes MFS aus dem ADT-Arm in den Interventionsarm, welches eine potentielle Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid darstellt, wurden keine anderen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, beobachtet. Das Studiendesign (Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Placebokontrolle, Verblindung von Patienten,

Untersuchern und Mitarbeitern des Sponsors sowie die Übereinstimmung in Form von Aussehen und Verpackung der Studienmedikationen) wurde konsequent umgesetzt, und die Auswertung erfolgte umfassend und transparent. Im unverblindeten Studiendesign der *Open-Label*-Periode nach Erreichen des primären Zielkriteriums, waren die Patienten und die Behandler bezüglich der Behandlung in Kenntnis. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Behandlung (Behandlern/Patienten) sowie auch eines möglichen *Cross-overs* wird separat für jeden Endpunkt im Rahmen des 3. Datenschnittes diskutiert, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign sowie Behandlungswechsel beeinflusst wird. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher für die Studie mit „niedrig" beurteilt, und es kann davon ausgegangen werden, dass das Gesamtergebnis der Studie nicht relevant verzerrt ist.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Neben den Sicherheitsparametern „Unerwünschte Ereignisse", „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)", „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT", „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse", „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse", „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" sowie „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse" wurden zusätzlich die Endpunkte „Gesamtüberleben", „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie" und „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie" im 3. Datenschnitt berücksichtigt. Diese Endpunkte sind etabliert, wurden als patientenrelevant eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und sind im Einklang mit den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (64) und der *Prostate Cancer Working Group* (65, 66) zur Planung klinischer Studien in der Onkologie bzw. beim Prostatakarzinom.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte mit niedrig eingestuft. Hinsichtlich der Sicherheit ergaben sich zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes deutliche Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median), welche ebenfalls durch die unterschiedlichen Betrachtungen der Studienperiode (doppelblinde Behandlungsphase + *Open-Label*-Periode [Enzalutamid] vs. doppelblinde Behandlungsphase [Kontrollarm]) bedingt sind. Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftraten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten. Folglich wurde auch das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit mit insgesamt niedrig bewertet.

Für RCTs gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib (9). Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für alle Endpunkte ein „Hinweis“ abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid erfolgte anhand der randomisierten placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie (PROSPER) mit insgesamt 1.401 erwachsenen Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC. Alle Patienten hielten ihre bisherige Androgendeprivation bei, sofern keine operative Kastration vorlag. Die ZVT wurde dementsprechend in der Studie vollumfänglich umgesetzt. Nach Erreichen des primären Zielkriteriums des MFS wurde die Verblindung der Studie aufgehoben und geeignete Patienten konnten die Studie im Rahmen einer *Open-Label*-Periode fortführen. Patienten, die nicht für die *Open-Label*-Periode geeignet waren (z. B. aufgrund von vorheriger Krankheitsprogression oder Initiierung einer neuen antineoplastischen Behandlung für das Prostatakarzinom), gingen in die Langzeit-Nachbeobachtung über. Ein *Cross-over* von Patienten im ADT- in den Enzalutamid-Behandlungsarm war mit 18,6 % vergleichsweise niedrig, da ein Großteil der Patienten im ADT-Arm bereits eine Krankheitsprogression vor der Möglichkeit eines Behandlungswechels erfuhr.

Die Aussagekraft der Nachweise für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurde aufgrund der endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenziale als „hoch“ eingeschätzt. Ebenso konnte auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als „niedrig“ eingestuft werden. Entsprechend der Methoden des IQWiG wird bei Vorliegen von einer qualitativ hochwertigen Studie die Aussagekraft für einen Zusatznutzen als „Hinweis“ gewertet (siehe auch Abschnitt 4.4.1, Aussagekraft der Nachweise).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientenpopulation mit Hochrisiko-nmCRPC aus der PROSPER-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Bei der im vorliegenden Dossier adressierten Patientenpopulation mit Hochrisiko-nmCRPC handelt es sich um ein palliatives Erkrankungsstadium, in dem die Patienten für die Schwere der Erkrankung einen guten Gesundheitszustand sowie ein überwiegend asymptomatisches Krankheitsbild aufweisen. Eine gewisse Symptomatik (z. B. Anämie, Gynäkomastie, Osteoporose) kann aufgrund der Nebenwirkungen der ADT bestehen. (1, 67) Um den angesichts der palliativen Situation guten Gesundheitszustand sowie das asymptomatische Krankheitsbild der Patienten zu erhalten, ist es von großer Relevanz eine Metastasierung so lange wie möglich hinauszuzögern, für welche die Patienten ein hohes Risiko aufweisen. So entwickeln gemäß Literatur circa ein Drittel aller Patienten innerhalb von zwei Jahren eine Metastase. (67) Die Progression vom nicht-metastasierten zum metastasierten Stadium ist mit einer schnellen und signifikanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z. B. durch Knochenschmerzen, Lymphödeme oder Depressionen) (68, 69) sowie mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden. Weiterhin werden bei 80 % der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom Knochenmetastasen diagnostiziert, wodurch die betroffenen Patienten oftmals unter Schmerzen in den Knochen, an Frakturen, Rückenmarkskompression, Wirbeleinbrüchen sowie weiteren Komplikationen im Bereich des Skeletts leiden. (70, 71) Das Vorhandensein von Knochenmetastasen führt häufig zur Notwendigkeit weiterer systemischer Behandlungsmethoden, inklusive Chemotherapie. (72) Eine Chemotherapie kann schwächende oder sogar lebensbedrohliche Toxizität hervorrufen, welche der Überwachung bedarf. (11) Für erwachsene Patienten mit nmCRPC und insbesondere für Patienten die ein hohes Risiko für eine Metastasierung aufweisen, besteht – neben den zuvor beschriebenen Aspekten – das primäre Therapieziel darin, die begrenzte Lebenserwartung mit einem frühen Einsatz an nachweisbar überlebensverlängernden medikamentösen Behandlungen zu verbessern.

Nachfolgend wird ausschließlich auf diejenigen Endpunkte eingegangen, welche nach Erreichen des primären Endpunktes des Metastasen-freien Überleben weiterhin im Rahmen der *Open-Label*-Periode zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes erhoben wurden.

Statistisch signifikante Vorteile von Enzalutamid zeigten sich auf Studienpopulationsebene bezüglich der Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ und „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Enzalutamid, wobei die positiven Effekte unter Enzalutamid deutlich überwiegen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das nmCRPC beeinträchtigt das Gesamtüberleben der Patienten. (1) Da das Hochrisiko-nmCRPC bereits als nicht kurativ behandelbar einzustufen ist, kann nur noch von einer zeitlich begrenzten Lebenserwartung ausgegangen werden. (2, 73-75, 17, 76-78) Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt für diese Patientenpopulation daher ein Endpunkt von höchster Relevanz dar.

Zum letzten verfügbaren Zeitpunkt des 3. Datenschnittes starben in der PROSPER-Studie unter einer Enzalutamid-Therapie 30,9 % (288/933) der Patienten sowie 38,0 % (178/468) der Patienten in der Vergleichsgruppe. Das mediane „Gesamtüberleben“ betrug in der Enzalutamid-Gruppe 67,0 Monate (95 %-KI [64,0; n. e.]), während die Patienten in der Vergleichsgruppe im Median 56,3 Monate (95 %-KI [54,4; 63,0]) überlebten. Somit verlängerte eine Behandlung mit Enzalutamid das Gesamtüberleben im Median um 10,7 Monate. Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,73 (95 %-KI [0,61; 0,88], p = 0,0011) statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid. Demnach senkte Enzalutamid die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 27 % zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes. Der 3. Datenschnitt war gleichzeitig auch der finale Datenschnitt in der Studie PROSPER.

Entsprechend der AM-NutzenV ergibt sich aus dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung der Überlebensdauer (Verlängerung des Gesamtüberlebens in Höhe von 10,7 Monaten) für die Studienpopulation ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

Die Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie steht in direktem Zusammenhang mit der Krankheitsprogression des nmCRPC und ist daher für die Betroffenen von hoher Patientenrelevanz.

Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ betrug beim 3. Datenschnitt bei Patienten der Enzalutamid-Gruppe 66,7 Monate (95 %-KI [56,4; n. e.]) im Vergleich zu 19,1 Monaten (95 %-KI [17,4; 22,1]) in der Vergleichsgruppe. Folglich war eine neue antineoplastische Therapie unter Enzalutamid im Median erst 47,6 Monate später erforderlich. Die *Hazard Ratio* von 0,30 (95 %-KI [0,25; 0,35]) mit einem p-Wert von $p < 0,0001$ zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Enzalutamid-Therapie gegenüber einer Behandlung in der Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis wurde in der Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfällen bestätigt (HR: 0,30 (95 %-KI [0,26; 0,35]), $p < 0,0001$).

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid ist hinsichtlich der „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ auf Ebene der Studienpopulation als **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einzustufen.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Neben einem direkten Zusammenhang einer Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie mit einer Krankheitsprogression des nmCRPC, ist eine Chemotherapie auch mit starken Nebenwirkungen behaftet, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen.

Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde für die Patienten in beiden Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes noch nicht erreicht. Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,54 (95 %-KI [0,44; 0,67], $p < 0,0001$) als die statistisch signifikant überlegene Therapie und senkte die Wahrscheinlichkeit für den Bedarf einer zytotoxischen Chemotherapie um 46 % zum Zeitpunkt des Datenschnittes. Dieses Ergebnis konnte im Rahmen der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden (HR: 0,62 (95 %-KI [0,52; 0,72]), $p < 0,0001$).

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ sind, angesichts der klinischen Bedeutung einer Hinauszögerung der Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, auf Studienpopulationsebene als **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einzustufen.

Sicherheit

Auf Ebene der aggregierten unerwünschten Ereignisse zeigten sich keine Unterschiede zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe. Diese Ergebnisse wurden jeweils anhand der progressionsbereinigten Auswertungen bestätigt.

Unterschiede in den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse werden – wenn möglich – im Rahmen der Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) dargestellt, um eine Doppelzählung zu vermeiden. Nicht abgebildet ist der positive Effekt von Enzalutamid hinsichtlich der Gesamtanzahl sowie der nicht schweren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leberfunktionsstörung.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich sowohl Vorteile für eine Behandlung mit Enzalutamid als auch der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 4-108).

Tabelle 4-108: Übersicht der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zwischen Enzalutamid + ADT und ADT

Endpunkte	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid + ADT**	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten der ADT**
Unerwünschte Ereignisse	• *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)* o Erbrechen (PT) • *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* o Harnwegsinfektion (PT) • *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)* o Hyperkaliämie (PT) • Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) o Dysurie (PT) o Hydronephrosie (PT) o Symptome der unteren Harnwege (PT) o Pollakisurie (PT) o Akutes Nierenversagen (PT) o Harnretention (PT)	• Augenerkrankung (SOC) o Konjunktivitis (PT) • Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC) o Fatigue (PT) o Gangstörung (PT) • Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) o Sturz (PT) o Rippenfraktur (PT) • *Untersuchungen (SOC)* o Gewichtsabnahme (PT) • Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) o Appetitabnahme (PT) • Erkrankung des Nervensystems (SOC) o Aufmerksamkeitsstörung (PT) o Schwindelgefühl (PT) o Geschmacksstörung (PT) o Kopfschmerzen (PT) o Präsynkope (PT) o *Restless-Legs* Syndrom (PT)

Endpunkte	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid + ADT**	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten der ADT**
		• Psychiatrische Erkrankungen (SOC) o Depression (PT) • *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)* o Epistaxis (PT) o Gefäßerkrankungen (SOC) o Hitzegefühl (PT) o Hitzewallung (PT) o Hypertonie (PT)
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse	• Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) o Hämaturie (PT) o akutes Nierenversagen (PT) o Harnretention (PT) • *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)* o Lungenembolie (PT)	• Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) o Fatigue (PT) • Erkrankung des Nervensystems (SOC) • Gefäßerkrankungen (SOC) o Hypertonie (PT)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	• Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) o akutes Nierenversagen (PT) o Harnretention (PT)	
Kursiv geschriebene SOC weisen keine statistische Signifikanz auf, sondern dienen der Zuordnung der *Preferred Terms* zur jeweiligen SOC. Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class;* SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Während es sich bei den Nachteilen überwiegend um die in der Fachinformation aufgeführten häufigen und sehr häufigen Nebenwirkungen (z. B. Fatigue, Sturz, Kopfschmerzen, Aufmerksamkeitsstörung, *Restless-Legs* Syndrom, Hitzewallungen, Hypertonie) von mehrheitlich nicht schwerer Ausprägung handelte, zeigten sich unter Enzalutamid insbesondere positive Effekte auf die Niere und Harnwege (Harnretention, Hämaturie, akutes Nierenversagen), welche durch die Prostatakarzinomerkrankung hervorgerufen wurden. Diese Vorteile zeigten sich auch konsistent durch statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid bei den Endpunkten schwere (CTCAE Grad ≥ 3) und schwerwiegende UE, welche insgesamt von größerer Relevanz sind als die bekannten Nebenwirkungen von nicht schwerwiegender Ausprägung. Ein geringeres Auftreten von Ereignissen mit Bezug auf die Niere und Harnwege ist mit einer besseren Tumorkontrolle sowie Wirksamkeit von Enzalutamid gleichzusetzen und spiegelte gleichzeitig den positiven Effekt von Enzalutamid auf die Symptomatik wider. Gemäß Literatur werden die Patienten im Stadium des nmCRPC mit am häufigsten durch diese Symptome beeinträchtigt, was die Relevanz dieser Ereignisse, insbesondere mit schwerer und schwerwiegender Ausprägung unterstreicht. (1)

Die bekannten Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind hingegen gut behandelbar, mittels Prophylaxe vorbeugbar und im Vergleich zur Erkrankung von geringerer klinischer Relevanz

(z. B. Kopfschmerz). Zudem konnten die Nachteile unter Enzalutamid fast ausschließlich für die übergeordneten UE beobachtet werden (siehe Tabelle 4-3). Lediglich der PT „Fatigue“ der SOC „Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort“, der PT „Hypertonie“ der SOC „Gefäßerkrankungen“ und die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Enzalutamid gegenüber einer ADT in Bezug auf die schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE.

In der Gesamtschau der UE nach SOC und PT ergibt sich, dass die positiven Effekte durch Enzalutamid die negativen klar überwiegen. Dies ist insbesondere durch die Relevanz der positiven Effekte von Enzalutamid auf das geringere Auftreten von SUE der Nieren und Harnwege begründet. Die beobachteten negativen Effekte von Enzalutamid sind hingegen überwiegend von geringerer Schwere und Relevanz und können durch geeignete Maßnahmen während der Therapie gut behandelt werden.

Folglich ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Subgruppenebene

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 7 Belege für eine Effektmodifikation bei 279 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die 7 signifikanten Interaktionstests auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich folglich um Zufallseffekte handelt.

Bei zwei der sieben Belege für eine Effektmodifikation zeigten sich gleichgerichtete Effekte in den Subgruppenausprägungen zugunsten von Enzalutamid und kein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene („Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Region“ und „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle) – Region). Hinsichtlich der Effektmodifikationen zum Gesamtüberleben sowie für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (einschließlich Sensitivitätsanalyse) zeigte sich lediglich in den Subgruppenausprägungen „Nordamerika“ und/oder „Rest der Welt“ ein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene. Für die Patienten aus Europa konnte weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid beobachtet werden. Innerhalb der restlichen zwei Belege für eine Interaktion im Rahmen der Sicherheit zeigte sich, wie in Tabelle 4-89 dargestellt, kein klares Muster, da sich für die einzelnen Subgruppenausprägungen sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Enzalutamid ergaben. Darüber hinaus besteht für die beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse nicht nach Subgruppen differenziert werden müssen.

Zusammenfassende Ableitung des Zusatznutzens für die Studienpopulation

Mortalität: beträchtlicher Zusatznutzen

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes vom 15.10.2019 zeigte sich nach Eintritt von 466 Todesfällen (288 bzw. 30,9 % Enzalutamid vs. 178 bzw. 38,0 % Vergleichsgruppe) mit einer *Hazard Ratio* von 0,73 (95 %-KI [0,61; 0,88], p = 0,0011) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Demnach senkte Enzalutamid die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 27 % zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes. Hervorzuheben ist die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,7 Monaten (67,0 Monate Enzalutamid vs. 56,3 Monate im Vergleichsarm).

Angesichts der nicht kurativen Therapiesituation sowie der begrenzten Überlebensdauer, welche sich insbesondere in den gegenwärtigen Zulassungsstudien der spezifischen Behandlungsoptionen widerspiegelt, weist das Gesamtüberleben in diesem Krankheitsstadium auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz eine große Relevanz auf. Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse von Enzalutamid zum Gesamtüberleben, dass neben der Vermeidung bzw. Hinauszögerung von Metastasen beim Hochrisiko-nmCRPC insbesondere der frühzeitige Einsatz von überlebensverlängernden medikamentösen Behandlungsoptionen indiziert ist.

Folglich ergibt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Mortalität mindestens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität: erheblicher Zusatznutzen

Der **Zusatznutzen** von Enzalutamid in der Endpunktkategorie Morbidität ist begründet durch (Tabelle 4-2):

- eine *erhebliche* Verzögerung (mediane 47,6 Monate) des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie;
- eine *erhebliche* Senkung der Wahrscheinlichkeit (um 46 %) für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie;

Folglich ergibt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Sicherheit: beträchtlicher Zusatznutzen

In PROSPER wurden positive und negative Effekte durch Enzalutamid in der Endpunktkategorie Sicherheit beobachtet (Tabelle 4-108). Diese waren entsprechend der Fachinformation von Enzalutamid größtenteils bereits bekannt, überwiegend nicht-schwerwiegend (z. B. Appetitabnahme, Gewichtsabnahme) und folglich von geringerer klinischer Relevanz. Es zeigten sich jedoch auch deutliche, positive Effekte durch Enzalutamid auf die Verminderung prostata-spezifischer Symptome wie Harnretention, akutes Nierenversagen [einschließlich für SUE und UE nach CTCAE Grad ≥ 3] sowie Hämaturie. Das geringere Auftreten dieser Ereignisse geht mit einer besseren Tumorkontrolle sowie Wirksamkeit von Enzalutamid einher und spiegelt gleichzeitig den positiven Effekt von Enzalutamid auf die lokoregionäre Symptomatik wider. Dies ist im Einklang mit der Argumentation des IQWiG, welches im Rahmen der Nutzenbewertung zu Apalutamid beim Hochrisiko-nmCRPC die positiven Effekte auf die SOC „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ ebenfalls in Verbindung mit der typischen lokoregionären Symptomatik des Prostatakarzinoms brachte („*[…] positive Effekt für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet.*“). (4)

Unter Abwägung der beobachteten Effekte ergibt sich in der Gesamtschau der UE nach SOC und PT, dass die positiven Effekte unter Enzalutamid die negativen klar überwiegen. Dies liegt darin begründet, dass Enzalutamid insbesondere das Auftreten der klinisch besonders relevanten schwerwiegenden Ereignisse bei Nieren und Harnwegen in erheblichem Ausmaß reduziert.

Damit ist für Enzalutamid in der Endpunktkategorie **Sicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Ergebnissicherheit:

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Ebene der Gesamtstudie und der Größe der PROSPER-Studie ist die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens von Enzalutamid insgesamt als **Hinweis** zu bewerten. Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte (Mortalität und Morbidität) war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene war niedrig. Es ergaben sich weiterhin auch keine abweichenden Schlussfolgerungen auf Grundlage der Subgruppenanalysen im Vergleich zur Ebene der Gesamtpopulation.

Gesamtschau:

In der Gesamtschau der statistisch signifikanten Unterschiede in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation.

Die Tabelle 4-109 gibt einen Überblick über alle Endpunkte sowie deren Ableitung des Zusatznutzens anhand der definierten Schwellenwerte des aktuellen Methodenpapiers 5.0 vom IQWiG.

Tabelle 4-109: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt

Enzalutamid + ADT		**ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. ADT**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Mortalität					
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (insgesamt 466 Todesfälle; 15.10.2019)					
933	67,0 [64,0; n. e.]	468	56,3 [54,4; 63,0]	0,73 [0,61; 0,88] p = 0,0011	Endpunktkategorie: Überlebensdauer Oberer Rand des KIs < 0,95 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Morbidität					
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
933	66,7 [56,4; n. e.]	468	19,1 [17,4; 22,1]	0,30 [0,25; 0,35] p < 0,0001	
Sensitivitätsanalyse einschließlich der Todesfälle					
933	61,5 [55,7; n. e.]	468	19,0 [17,3; 21,0]	0,30 [0,26; 0,35] p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
933	n. e. [66,0; n. e.]	468	n. e. [54,9; n. e.]	0,54 [0,44; 0,67] p < 0,0001	
Sensitivitätsanalyse einschließlich der Todesfälle					
933	58,3 [52,6; 66,0]	468	41,6 [37,3; 46,4]	0,62 [0,52; 0,72] p < 0,0001	

Enzalutamid + ADT		ADT		Enzalutamid + ADT vs. ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Ergänzende Darstellung, da nicht alle Bestandteile des Endpunktes unmittelbar patientenrelevant sind
930	1,0 [0,9; 1,2]	465	2,8 [1,8; 3,5]	1,28 [1,13; 1,44] p < 0,0001	
Progressionsbereinigte Auswertung					
930	1,0 [0,9; 1,3]	465	2,8 [1,9; 3,5]	1,28 [1,13; 1,44] p < 0,0001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen					
Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,2248	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
Nicht schwer					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,4860	
Schwer					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,3202	
Schwerwiegend					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,2248	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	4,08 [0,52; 31,93] p = 0,1474	
Nicht schwer					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0756	
Schwer					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,24 [0,26; 18,99] p = 0,4493	
Schwerwiegend					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,6509	

Enzalutamid + ADT		ADT		Enzalutamid + ADT vs. ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen					
Gesamt					*Da der überwiegende Anteil der aufgetretenen Ereignisse den PT der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet werden können, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens für die entsprechende SOC*
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*2,35 [1,20; 4,61] p = 0,0104*	
Nicht schwer					
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*2,34 [1,19; 4,58] p = 0,0109*	
Schwer					
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*0,68 [0,06; 8,12] p = 0,7606*	
Schwerwiegend					
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*0,50 [0,03; 7,96] p = 0,6146*	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie					
Gesamt					*Da eine Hypertonie auch als PT erfasst wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens nur einmal auf Basis des PT*
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*2,08 [1,38; 3,12] p = 0,0003*	
Nicht schwer					
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*2,30 [1,41; 3,74] p = 0,0006*	
Schwer					
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*1,99 [1,03; 3,82] p = 0,0356*	
Schwerwiegend					
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*>100 [0,00; n. b.] p = 0,1653*	

Enzalutamid + ADT		ADT		Enzalutamid + ADT vs. ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,80 Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,26 [0,12; 0,55] p = 0,0002	
Nicht schwer					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,09; 0,51] p = 0,0001	
Schwer					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,13; 2,39] p = 0,4236	
Schwerwiegend					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,04; 1,41] p = 0,0833	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,68; 2,07] p = 0,5472	
Nicht schwer					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,38; 1,81] p = 0,6454	
Schwer					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,66; 2,65] p = 0,4222	
Schwerwiegend					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,73; 2,87] p = 0,2919	

Enzalutamid + ADT		ADT		Enzalutamid + ADT vs. ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,1511	
Nicht schwer					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,2485	
Schwer					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,3932	
Schwerwiegend					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,4809	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Augenerkrankungen (SOC)					
Augenerkrankungen (SOC)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,94 [1,11; 3,38] p = 0,0172	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs > 0,90 Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
Konjunktivitis (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0267	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)					
Erbrechen (PT)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,90 Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: gering
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,26; 0,86] p = 0,0115	

Enzalutamid + ADT		ADT		Enzalutamid + ADT vs. ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,80 Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: beträchtlich
930	19,3 [14,7; 25,2]	465	36,8 [26,8; n. e.]	1,66 [1,38; 2,00] p < 0,0001	
Fatigue (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,29 [1,78; 2,96] p < 0,0001	
Gangstörung (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0430	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Harnwegsinfektionen (PT)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,80 Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,33; 0,79] p = 0,0021	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,90 Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
930	n. e. [55,6; n. e.]	465	n. e. [39,7; n. e.]	1,50 [1,13; 1,99] p = 0,0047	
Sturz (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,84 [1,20; 2,82] p = 0,0048	
Rippenfraktur (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [1,07; 5,20] p = 0,0285	

Enzalutamid + ADT		ADT		Enzalutamid + ADT vs. ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC)					
Gewichtsabnahme (PT)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KI´s < 0,80 Anhaltspunkt für einen Zusatzschaden Ausmaß: beträchtlich
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,58 [1,37; 4,88] p = 0,0025	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs > 0,90 + sich aufhebende Effekte Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [1,04; 1,88] p = 0,0268	
Appetitabnahme (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,00 [1,26; 3,18] p = 0,0028	
Hyperkaliämie (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,19 [0,06; 0,55] p = 0,0009	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,80 Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: beträchtlich
930	n. e. [48,0; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,99 [1,56; 2,54] p < 0,0001	
Aufmerksamkeitsstörung (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	6,76 [0,89; 51,27] p = 0,0323	
Schwindelgefühl (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,57 [1,02; 2,40] p = 0,0378	
Geschmacksstörung (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	9,47 [1,27; 70,60] p = 0,0073	
Kopfschmerz (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [1,19; 2,97] p = 0,0058	
Präsynkope (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0390	

Enzalutamid + ADT		ADT		Enzalutamid + ADT vs. ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
***Restless-Legs* Syndrom (PT)**					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0025	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,80 Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: beträchtlich
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,17 [1,42; 3,31] p = 0,0002	
Depression (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	3,28 [1,16; 9,30] p = 0,0180	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)					
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,80 Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
930	n. e. [61,1; n. e.]	465	39,7 [30,7; n. e.]	0,60 [0,49; 0,74] p < 0,0001	
Dysurie (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,18; 0,66] p = 0,0007	
Hydronephrose (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,10; 0,50] p < 0,0001	
Symptome der unteren Harnwege (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,14; 0,91] p = 0,0240	
Pollakisurie (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,35; 0,96] p = 0,0317	
akutes Nierenversagen (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,16; 0,88] p = 0,0188	
Harnretention (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,14; 0,36] p < 0,0001	

Enzalutamid + ADT		**ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. ADT**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
Epistaxis (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	4,70 [1,10; 20,03] p = 0,0211	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkung Oberer Rand des KIs > 0,90 Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC)					
Gefäßerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,80 Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [1,24; 2,06] p = 0,0002	
Hitzegefühl (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0279	
Hitzewallung (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [1,11; 2,29] p = 0,0110	
Hypertonie (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,08 [1,38; 3,15] p = 0,0004	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)					
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,90 Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: beträchtlich
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,21 [1,13; 4,32] p = 0,0181	
Fatigue (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	4,30 [1,31; 14,07] p = 0,0087	

Enzalutamid + ADT		ADT		Enzalutamid + ADT vs. ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 1,00 Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,16 [1,02; 4,59] p = 0,0399	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)					
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,75 Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,29; 0,63] p < 0,0001	
Hämaturie (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,24; 0,84] p = 0,0103	
akutes Nierenversagen (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,09; 0,83] p = 0,0147	
Harnretention (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,18 [0,07; 0,50] p = 0,0003	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
Lungenembolie (PT)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 1,00 Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: gering
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,25 [0,07; 0,92] p = 0,0254	

Enzalutamid + ADT		ADT		Enzalutamid + ADT vs. ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC)					
Gefäßerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 1,00 Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [1,05; 3,35] p = 0,0315	
Hypertonie (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,19 [1,11; 4,32] p = 0,0206	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)					
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,75 Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,27; 0,57] p < 0,0001	
akutes Nierenversagen (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,08; 0,63] p = 0,0024	
Harnretention (PT)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,10; 0,52] p = 0,0002	
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen, da nicht alle Bestandteile des Endpunktes unmittelbar patientenrelevant sind
930	1,0 [1,0; 1,4]	465	2,9 [2,0; 3,6]	1,29 [1,14; 1,46] p < 0,0001	
Progressionsbereinigte Auswertung					
930	1,1 [1,0; 1,4]	465	2,9 [2,1; 3,7]	1,29 [1,14; 1,46] p < 0,0001	

Enzalutamid + ADT		ADT		Enzalutamid + ADT vs. ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
930	39,9 [33,9; 44,4]	465	40,5 [29,2; n. e.]	1,08 [0,88; 1,32] p = 0,4773	
Progressionsbereinigte Auswertung					
930	40,8 [37,3; 46,9]	465	40,5 [31,9; n. e.]	1,05 [0,85; 1,29] p = 0,6371	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
930	49,0 [45,2; 55,8]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,79; 1,25] p = 0,9466	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
930	53,6 [47,5; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,74; 1,19] p = 0,6104	
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,75; 1,52] p = 0,7216	
Progressionsbereinigte Auswertung					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,69; 1,48] p = 0,9462	

Bei Vorhandensein mehrerer positiver bzw. negativer Effekte innerhalb einer SOC bildet das höchste Ausmaß die Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens/geringeren Nutzens bzw. geringeren oder höheren Schadens.

Bei negativen Effekten wurden der jeweilige Kehrwert für die Einteilung des Schadensausmaßes herangezogen.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: Nicht bestimmbar; n. e.: Nicht erreicht; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class;* UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Tomaszewski, E. L., Moise, P., Krupnick, R. N., Downing, J., Meyer, M. et al. Symptoms and Impacts in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Study Findings. The patient 2017; 10(5): 567-578.

2. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität und Morbidität für die Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 15.04.2020. 2020.

3. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit für die Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 15.04.2020. 2020.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 762 Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-09. Version 1.0 [online]. Stand: 29.04.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2909/2019-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-437.pdf [Zugriff: 02.04.2020]. 2019.

5. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-107. Enzalutamid (Gespräch vom 10. August 2017). Stand: 05.10.2017. 2017.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) vom 16. Mai 2019 [online]. Stand: 16.05.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_TrG.pdf [Zugriff: 26.11.2019]. 2019.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 23.03.2018]. 2017.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 14.01.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf [Zugriff: 09.04.2020]. 2020.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 68 Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Auftrag A05-20C [online]. Stand: 09.11.2009. URL: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a05-20c-bupropion-mirtazapin-und-reboxetin-zur-behandlung-der-depression.1132.html [Zugriff: 19.09.2018]. 2009.

11. Singer, E. A., Srinivasan, R. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. Urologic oncology 2012; 30(4 Suppl): S15-9.

12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Ausfertigungsdatum: 28.12.2010. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 4.5.2017 I 1050 [online]. Stand: 09.08.2019. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf [Zugriff: 06.04.2020]. 2019.

13. D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280(11): 969-74.

14. Pierorazio, P. M., Walsh, P. C., Partin, A. W., Epstein, J. I. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU international 2013; 111(5): 753-60.

15. Wirth, M., Berges, R., Fröhner, M., Miller, K., Rübben, H. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.1 – Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 05.2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf [Zugriff: 03.09.2019]. 2019.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 491 Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Auftrag A16-74 [online]. Stand: 23.02.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf [Zugriff: 26.01.2018]. 2017.

17. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 378(26): 2465-2474.

18. Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2012-005665-12-SE. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.12.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005665-12-SE [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

19. Novotech Asia Korea. ICTRP: KCT0001047. PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001047 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

20. Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02003924. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER) [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003924 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

21. Tombal, B., Saad, F., Penson, D., Hussain, M., Sternberg, C. N. 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. The Lancet. Oncology 2019; 20(4): 556-569.

22. Attard, G., Saad, F., Tombal, B. F., Hussain, M., Sternberg, C. N. et al. Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): results from the PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(suppl; abstr 5043).

23. Attard, G., Saad, F., TOMBAL, B. F., Hussain, M., Sternberg, C. N. et al. Health-related quality of life (HRQoL) deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(15_suppl): 5010-5010.

24. De Giorgi, U., Efstathiou, E., Berry, W. R., Payne, H. A., Madziarska, K. et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Post-hoc analysis of PROSPER by prior therapy. Journal of Clinical Oncology 2019; 37.

25. Fizazi, K., Hussain, M., Saad, F., Shore, N., De Giorgi, U. et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC): Results of PROSPER by age and region. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2018; 29 Suppl 8: viii277-viii278.

26. Gurney, H., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. Prosper: A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in menwith non-metastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2018; 14(Supplement 2): 34-35.

27. Heidenreich, A., Sternberg, C., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. European Urology, Supplements 2014; 13(5): 130.

28. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. D. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC). Journal of Clinical Oncology 2018; 36(6).

29. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D., Heidenreich, A. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. Journal of Clinical Oncology 2014; 32(15_suppl).

30. Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P., Shore, N. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double–blind, placebo–controlled study of enzalutamide in men with non–metastatic castration–resistant prostate cancer. CUA Annual Meeting Abstracts 2018. Canadian urological association journal. Conference: 73rd annual meeting of the canadian urological association, CUA 2018. Canada 2018; 12(6): S51.

31. Saad, F., Morlock, R., Ivanescu, C., Sugg, J. Association between urinary, bowel, and hormonal treatment-related symptoms and clinical outcomes in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 2019; 37.

32. Saad, F., Penson, D., Attard, G., Hussain, M., Sternberg, C. et al. Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castrationresistant prostate cancer: prosper study results. Journal of urology. Conference: 2018 annual meeting, american urological association, AUA 2018. United states 2018; 199(4 Supplement 1): e703.

33. Saad, F., Sternberg, C. N., Efstathiou, E., Fizazi, K., Modelska, K. et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Post hoc analysis of prosper by prostate specific-antigen progression. Journal of Urology 2019; 201(4): e502.

34. Shore, N., Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P. et al. The prosper trial: chemotherapy-related endpoints in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide. Journal of urology. Conference: 2018 annual meeting, american urological association, AUA 2018. United states 2018; 199(4 Supplement 1): e231.

35. Sternberg, C. N., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. et al. Prostate-specific antigen (PSA) response in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) treated with enzalutamide (ENZA): results from PROSPER. European urology, supplements. Conference: 33rd annual european association of urology congress, EAU 2018. Denmark 2018; 17(2): e868-e869.

36. Stockler, M. R., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in menwith non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2018; 14: 53-54.

37. Tombal, B., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide (ENZA) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Swiss medical weekly 2018; 148: 15S.

38. Tombal, B., Hussain, M., Penson, D., Attard, G., Sternberg, C. N. et al. Prolonged urinary and bowel symptom control in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with enzalutamide: Results from the PROSPER study. Annals of Oncology 2018; 29: viii278-viii279.

39. Tombal, B., Hussain, M., Penson, D., Attard, G., Sternberg, C. et al. Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: baseline data from the PROSPER trial. European urology, supplements. Conference: 33rd annual european association of urology congress, EAU 2018. Denmark 2018; 17(2): e870-e871.

40. Tombal, B. F., Armstrong, A. J., Barrus, J. K., Beer, T. M., Chowdhury, S. et al. Adverse events of special interest assessed by review of safety data in enzalutamide castration-resistant prostate cancer (CRPC) trials. Journal of Clinical Oncology 2019; 37.

41. Von Büren, M., Sternberg, N., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. Prostate-specific antigen response with Enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER. Swiss medical weekly 2019; 149: 16S-17S.

42. Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2012-005665-12. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005665-12 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

43. Medivation, Inc. ICTRP: DRKS00008798. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer - PROSPER [online]. Stand: 24.02.2020. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008798 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

44. Pfizer. ICTRP: NCT02003924. PROSPER: A MULTINATIONAL, PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF ENZALUTAMIDE IN PATIENTS WITH NONMETASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 17.02.2020. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003924 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

45. Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2012-005665-12. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

46. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enzalutamid (Xtandi™). Modul 4 A. Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom [online]. Stand: 19.11.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2784/2018-11-19_Modul4A_Enzalutamid.pdf [Zugriff: 19.03.2020]. 2018.

47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 726 Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-80 [online]. Stand: 26.02.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-411.pdf [Zugriff: 19.03.2020]. 2019.

48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 760 Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A18-80. Auftrag: A19-34 [online]. Stand: 25.04.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2969/2019-05-16_Addendum-IQWiG_Enzalutamid-nAWG_D-411.pdf [Zugriff: 19.03.2020]. 2019.

49. Medivation Inc. Clinical Study Report: PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 08.12.2017. 2017.

50. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Postprogressions-Therapien, den Begleitmedikationen und Beobachtungszeiten in der Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 24.03.2020. 2020.

51. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Baseline characteristics. Stand: 13.08.2018. 2018.

52. Medivation Inc. Supplemental Clinical Study Report: PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 24.04.2020. 2020.

53. Medivation Inc. Clinical Study Protocol Version 5 - PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 26.01.2018. 2018.

54. Pfizer. Table 14.1.3 - Patient Disposition by Study Treatment Phase - ITT Population. Stand: 29.01.2020. 2020.

55. Pfizer. Table 14.1.9 - Extent of Exposure of Study Drug - Safety-Population. Stand: 30.01.2020. 2020.

56. Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. Stand: 04.2015. 2015.

57. Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Bourke, L., Cornford, P. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 2020. URL: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ [Zugriff: 26.03.2020]. 2020.

58. Astellas Pharma. Kaplan-Meier Kurven zur Mortalität und Morbidität für die Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 15.04.2020. 2020.

59. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit (Inzidenzen) für die Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 24.03.2020. 2020.

60. Astellas Pharma. Kaplan-Meier Kurven zur Sicherheit für die Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 15.04.2020. 2020.

61. Pfizer. Figure 14.2.2.3.1 - Forest Plot for Duration of Overall Survival - Subgroup Analysis. Stand: 30.01.2020. 2020.

62. Pfizer. Statistical Analysis Plan - Version 5.0. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 18.11.2019. 2019.

63. Medivation Inc. Supplemental Clinical Study Report: PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 02.10.2018. 2018.

64. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5 [online]. Stand: 22.09.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf [Zugriff: 06.04.2018]. 2017.

65. Bubley, G. J., Carducci, M., Dahut, W., Dawson, N., Daliani, D. et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. J Clin Oncol 1999; 17(11): 3461-7.

66. Scher, H. I., Halabi, S., Tannock, I., Morris, M., Sternberg, C. N. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008; 26(7): 1148-59.

67. Tombal, B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2012; 23 Suppl 10: x251-8.

68. Merseburger, A. S., Bellmunt, J., Jenkins, C., Parker, C., Fitzpatrick, J. M. Perspectives on treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. The oncologist 2013; 18(5): 558-67.

69. Sullivan, P. W., Mulani, P. M., Fishman, M., Sleep, D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2007; 16(4): 571-5.

70. Howard, L. E., De Hoedt, A. M., Aronson, W. J., Kane, C. J., Amling, C. L. et al. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? Prostate cancer and prostatic diseases 2016; 19(4): 380-384.

71. Kirby, M., Hirst, C., Crawford, E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. International journal of clinical practice 2011; 65(11): 1180-92.

72. Smith, M. R., Saad, F., Oudard, S., Shore, N., Fizazi, K. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. J Clin Oncol 2013; 31(30): 3800-6.

73. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report - Erleada. EMA/879617/2018 [online]. Stand: 15.11.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff: 25.03.2020]. 2018.

74. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report - Xtandi. EMA/41918/2019 [online]. Stand: 25.01.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff: 25.03.2020]. 2019.

75. Fizazi, K., Shore, N., Tammela, T. L., Ulys, A., Vjaters, E. et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. The New England journal of medicine 2019; 380(13): 1235-1246.

76. N.N Highlights in Advanced Prostate Cancer From the 2019 ASCO Genitourinary Cancers Symposium: ARAMIS: Efficacy and Safety of Darolutamide in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clinical Advances in Hematology & Oncology 2019; 17(4): 2-5.

77. Small, E. J., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A. et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2019; 30(11): 1813-1820.

78. Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 378(15): 1408-1418.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	*Cochrane*
Suchoberfläche	*The Cochrane Library*
Datum der Suche	16.03.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Enzalutamide (Word variations have been searched)	576
2	Enzalutamid (Word variations have been searched)	576
3	MDV3100 (Word variations have been searched)	39
4	MDV-3100 (Word variations have been searched)	2
5	"MDV 3100" (Word variations have been searched)	2
6	Xtandi (Word variations have been searched)	26
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	590
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 [Einschränkung nach Trials]	586

Datenbankname	*Embase® (einschließlich Embase Alert®)*
Suchoberfläche	*ProQuest® Dialog® Data Star®*
Datum der Suche	16.03.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity* Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (*best optimization of sensitivity and specificity*)

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Enzalutamide	5.764*
S2	Enzalutamid	24°
S3	MDV3100	408°
S4	MDV-3100	540°
S5	"MDV 3100"	540°
S6	Xtandi	175°
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	6.102*
S8	ti(random*) OR ab(random*)	1.521.525*
S9	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	309.260*
S10	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	212.343*
S11	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	386.125*
S12	S8 OR S9 OR S10 OR S11	1.785.955*
S13	prosta*	600.314*
S14	cancer	4.757.032*
S15	tumor OR tumour	3.361.209*
S16	carcinom*	1.275.959*
S17	neoplasm*	1.116.171*
S18	S14 OR S15 OR S16 OR S17	6.134.600*
S19	S13 AND S18	335.660*
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("prostate cancer")	219.990*
S21	EMB.EXACT.EXPLODE("prostate") AND EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	48.768*
S22	S19 OR S20 OR S21	337.100*
S23	S7 AND S12 AND S22	1.174°

* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	*ProQuest® Dialog® Data Star®*
Datum der Suche	16.03.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity* *Search Strategy for identifying randomized trials* in MEDLINE entsprechend der Syntax für PubMed.gov

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Enzalutamide	1.682°
S2	Enzalutamid	23°
S3	MDV3100	193°
S4	MDV-3100	824°
S5	"MDV 3100"	824°
S6	Xtandi	28°
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	1.935°
S8	ti(randomized) OR ab(randomized)	606.907*
S9	ti(randomly) OR ab(randomly)	329.078*
S10	ti(Placebo) OR ab(Placebo)	211.924*
S11	ti(trial)	285.233*
S12	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	190.382*
S13	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	16.309*
S14	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	93.571*
S15	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	501.725*
S16	S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15	1.339.901*
S17	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.678.265*
S18	S16 NOT S17	1.235.092*
S19	prosta*	413.479*
S20	cancer	2.843.152*
S21	tumor	2.090.809*
S22	tumour	2.090.809*
S23	carcinom*	860.616*
S24	neoplasm*	2.783.670*
S25	S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24	4.574.673*
S26	S19 AND S25	227.954*

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	*ProQuest® Dialog® Data Star®*	
Datum der Suche	16.03.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity* *Search Strategy for identifying randomized trials* in MEDLINE entsprechend der Syntax für PubMed.gov	
S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S27	MESH.EXACT.EXPLODE("prostatic neoplasms")	125.762*
S28	S26 OR S27	227.954*
S29	S7 AND S18 AND S28	315°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.03.2020
Suchstrategie	(Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [Other terms]
Treffer	280

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	16.03.2020
Suchstrategie	(Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [All Fields]
Treffer	97

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (*ICTRP Search Portal*, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.03.2020
Suchstrategie	(Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [All Fields]
Treffer	541 Einträge für 321 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E6 (Vollpublikation verfügbar) nicht erfüllt:

1. Attard, G., Saad, F., Tombal, B. F., Hussain, M., Sternberg, C. N. et al. Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): results from the PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(suppl; abstr 5043).

2. Attard, G., Saad, F., TOMBAL, B. F., Hussain, M., Sternberg, C. N. et al. Health-related quality of life (HRQoL) deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(15_suppl): 5010-5010.

3. De Giorgi, U., Efstathiou, E., Berry, W. R., Payne, H. A., Madziarska, K. et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Post-hoc analysis of PROSPER by prior therapy. Journal of Clinical Oncology 2019; 37.

4. Fizazi, K., Hussain, M., Saad, F., Shore, N., De Giorgi, U. et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC): Results of PROSPER by age and region. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2018; 29 Suppl 8: viii277-viii278.

5. Gurney, H., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. Prosper: A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2018; 14(Supplement 2): 34-35.

6. Heidenreich, A., Sternberg, C., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. European Urology, Supplements 2014; 13(5): 130.

7. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. D. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC). Journal of Clinical Oncology 2018; 36(6).

8. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D., Heidenreich, A. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. Journal of Clinical Oncology 2014; 32(15).

9. Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P., Shore, N. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double–blind, placebo–controlled study of enzalutamide in men with non–metastatic castration–resistant prostate cancer. CUA Annual Meeting Abstracts 2018. Canadian urological association journal. Conference: 73rd annual meeting of the canadian urological association, CUA 2018. Canada 2018; 12(6): S51.

10. Saad, F., Morlock, R., Ivanescu, C., Sugg, J. Association between urinary, bowel, and hormonal treatment-related symptoms and clinical outcomes in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 2019; 37.

11. Saad, F., Penson, D., Attard, G., Hussain, M., Sternberg, C. et al. Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: prosper study results. Journal of urology. Conference: 2018 annual meeting, american urological association, AUA 2018. United states 2018; 199(4 Supplement 1): e703.

12. Saad, F., Sternberg, C. N., Efstathiou, E., Fizazi, K., Modelska, K. et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Post hoc analysis of prosper by prostate specific-antigen progression. Journal of Urology 2019; 201(4): e502.

13. Shore, N., Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P. et al. The prosper trial: chemotherapy-related endpoints in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide. Journal of urology. Conference: 2018 annual meeting, american urological association, AUA 2018. United states 2018; 199(4 Supplement 1): e231.

14. Sternberg, C. N., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. et al. Prostate-specific antigen (PSA) response in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) treated with enzalutamide (ENZA): results from PROSPER. European urology, supplements. Conference: 33rd annual european association of urology congress, EAU 2018. Denmark 2018; 17(2): e868-e869.

15. Stockler, M. R., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2018; 14: 53-54.

16. Tombal, B., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide (ENZA) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Swiss medical weekly 2018; 148: 15S.

17. Tombal, B., Hussain, M., Penson, D., Attard, G., Sternberg, C. N. et al. Prolonged urinary and bowel symptom control in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with enzalutamide: Results from the PROSPER study. Annals of Oncology 2018; 29: viii278-viii279.

18. Tombal, B., Hussain, M., Penson, D., Attard, G., Sternberg, C. et al. Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: baseline data from the PROSPER trial. European urology, supplements. Conference: 33rd annual european association of urology congress, EAU 2018. Denmark 2018; 17(2): e870-e871.

19. Tombal, B. F., Armstrong, A. J., Barrus, J. K., Beer, T. M., Chowdhury, S. et al. Adverse events of special interest assessed by review of safety data in enzalutamide castration-resistant prostate cancer (CRPC) trials. Journal of Clinical Oncology 2019; 37.

20. Von Büren, M., Sternberg, N., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. Prostate-specific antigen response with Enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER. Swiss medical weekly 2019; 149: 16S-17S.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(1)	IRB18-0152	ClinicalTrials.gov: NCT03674814	University of Chicago. ClinicalTrials.gov: NCT03674814. Study of Drug 1 (Enzalutamide) Plus Drug 2 (Relacorilant) for Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 15.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674814 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(2)		ICTRP: NCT03674814	University of Chicago. ICTRP: NCT03674814. A Phase I Trial of Enzalutamide Plus the Glucocorticoid Receptor Antagonist CORT-125134 (Relacorilant) for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 26.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03674814 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(3)	9785-CL-0413	ClinicalTrials.gov: NCT03641560	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03641560. A Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Indian Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 06.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641560 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(4)		ICTRP: NCT03641560	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT03641560. A Multicenter Phase 4, Open-label, Single-arm, Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Indian Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03641560 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(5)	9785-CL-0413 (Fortsetzung)	ICTRP: CTRI/2018/09/015757	Astellas Pharma Inc API. ICTRP: CTRI/2018/09/015757. A Multicenter Phase 4, Open-label, Single-arm, Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Indian Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 25.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015757 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(6)	KPG-121-101	ClinicalTrials.gov: NCT03569280	Kangpu Biopharmaceuticals, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT03569280. Evaluation of Safety and Efficacy of KPG-121 Plus Enzalutamide, Abiraterone or Apalutamide in CRPC Patients [online]. Stand: 13.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569280 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(7)		ICTRP: NCT03569280	Kangpu Biopharmaceuticals, Ltd. ICTRP: NCT03569280. A First-in-Human Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of KPG-121 When Administered With Enzalutamide, Abiraterone, or Apalutamide in Subjects With Non-Metastatic or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569280 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(8)	180096	ClinicalTrials.gov: NCT03531827	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT03531827. Combining CRLX101, a Nanoparticle Camptothecin, With Enzalutamide in People With Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Following Prior Enzalutamide Treatment [online]. Stand: 27.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531827 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(9)		ICTRP: NCT03531827	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT03531827. A Single Arm Phase II Study Combining CRLX101, a Nanoparticle Camptothecin, With Enzalutamide in Patients With Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Following Prior Enzalutamide Treatment [online]. Stand: 10.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531827 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(10)	GETHI 2016-01	ClinicalTrials.gov: NCT03464201	Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes. ClinicalTrials.gov: NCT03464201. Enzalutamide in Metastatic or Advanced Non-resectable Granulosa Cell Ovarian Tumors: GREKO III Study (GREKO III) [online]. Stand: 28.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464201 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(11)		ICTRP: NCT03464201	Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes. ICTRP: NCT03464201. Open Label Phase II Clinical Trial of Enzalutamide in Metastatic or Advanced Non-resectable Granulosa Cell Ovarian Tumors: GreKo III Study [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464201 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(12)	CORT125281-601	ClinicalTrials.gov: NCT03437941	Corcept Therapeutics. ClinicalTrials.gov: NCT03437941. Study to Evaluate CORT125281 in Combination With Enzalutamide in Patients With mCRPC [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437941 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(13)		EU Clinical Trials Register: 2017-003287-12	Corcept Therapeutics Incorporated. EU Clinical Trials Register: 2017-003287-12. Phase 1/2a dose-escalation and expansion study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of CORT125281 with enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003287-12 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(14)		ICTRP: NCT03437941	Corcept Therapeutics. ICTRP: NCT03437941. Phase 1/2a Dose-Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of CORT125281 With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 14.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03437941 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(15)		ICTRP: EUCTR2017-003287-12-GB	Corcept Therapeutics Incorporated. ICTRP: EUCTR2017-003287-12-GB. Phase 1/2a dose-escalation and expansion study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of CORT125281 with enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. [online]. Stand: 30.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003287-12-GB [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(16)	IIT2016-16-POSADAS-TRC105	ClinicalTrials.gov: NCT03418324	Cedars-Sinai Medical Center. ClinicalTrials.gov: NCT03418324. Study of TRC105 With Abiraterone and With Enzalutamide in Prostate Cancer Patients Progressing on Therapy [online]. Stand: 13.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418324 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(17)		ICTRP: NCT03418324	Cedars-Sinai Medical Center. ICTRP: NCT03418324. A Phase 2 Study of TRC105 (Anti-endoglin Antibody) With Abiraterone and With Enzalutamide in Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer Patients Progressing on Therapy [online]. Stand: 25.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03418324 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(18)	9785-MA-3166	ClinicalTrials.gov: NCT03328364	Astellas Pharma a/s. ClinicalTrials.gov: NCT03328364. A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden [online]. Stand: 19.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328364 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(19)		ICTRP: NCT03328364	Astellas Pharma a/s. ICTRP: NCT03328364. A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03328364 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(20)	19706	ClinicalTrials.gov: NCT03325127	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT03325127. Outcomes of mCRPC Patients Treated With Ra-223 Concomitant With Abiraterone or Enzalutamide- A Chart Review Study [online]. Stand: 31.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325127 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(21)		ICTRP: NCT03325127	Bayer. ICTRP: NCT03325127. Outcomes and Treatment Patterns of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated With Radium-223 Concomitantly With Abiraterone or Enzalutamide in First Line Setting : A Retrospective Chart Abstraction Study [online]. Stand: 12.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325127 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(22)	CORE-OCU	ClinicalTrials.gov: NCT03305224	Taro Iguchi, MD PHD. ClinicalTrials.gov: NCT03305224. The Combination Therapy With Ra-223 and Enzalutamide (CORE-OCU) [online]. Stand: 09.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305224 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(23)		ICTRP: NCT03305224	Taro Iguchi, MD, PHD. ICTRP: NCT03305224. The Study of Combination Therapy With Radium-223 and Enzalutamide in Osaka City University [online]. Stand: 23.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03305224 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(24)		ICTRP: JPRN-jRCTs051180124	Iguchi Taro. ICTRP: JPRN-jRCTs051180124. The study of COmbination therapy with Radium-223 and Enzalutamide in Osaka City University - CORE-OCU [online]. Stand: 25.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180124 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(25)	N14DAR (DARANA)	ClinicalTrials.gov: NCT03297385	The Netherlands Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT03297385. Dynamics of Androgen Receptor Genomics and Transcriptomics After Neoadjuvant Androgen Ablation (DARANA) [online]. Stand: 29.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297385 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(26)		ICTRP: NCT03297385	The Netherlands Cancer Institute. ICTRP: NCT03297385. Dynamics of Androgen Receptor Genomics and Transcriptomics After Neoadjuvant Androgen Ablation [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297385 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017
(27)	LCI-GU-PRO-ADDE-001	ClinicalTrials.gov: NCT03246347	Earle Burgess. ClinicalTrials.gov: NCT03246347. A Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel, and Enzalutamide for Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 04.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246347 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(28)		ICTRP: NCT03246347	Earle Burgess. ICTRP: NCT03246347. A Phase II Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel and Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246347 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(29)	CA209-9KD (CheckMate 9KD)	ClinicalTrials.gov: NCT03338790	Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: NCT03338790. An Investigational Immunotherapy Study of Nivolumab in Combination With Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CheckMate 9KD) [online]. Stand: 25.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338790 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(30)		EU Clinical Trials Register: 2017-001626-17	Bristol-Myers Squibb International Corporation. EU Clinical Trials Register: 2017-001626-17. A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001626-17 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(31)		ICTRP: NCT03338790	Bristol-Myers Squibb. ICTRP: NCT03338790. A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination With Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men With Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338790 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(32)		ICTRP: EUCTR2017-001626-17-ES	Bristol-Myers Squibb International Corporation. ICTRP: EUCTR2017-001626-17-ES. A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer - CheckMate 9KD: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 9KD [online]. Stand: 19.02.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001626-17-ES [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(33)		ICTRP: EUCTR2017-001626-17-DE	Bristol-Myers Squibb International Corporation. ICTRP: EUCTR2017-001626-17-DE. A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer - CheckMate 9KD: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 9KD [online]. Stand: 10.12.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001626-17-DE [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(34)	2016-0538	ClinicalTrials.gov: NCT03207529	M. D. Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT03207529. Alpelisib and Enzalutamide in Treating Patients With Androgen Receptor and PTEN Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207529 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(35)		ICTRP: NCT03207529	M.D. Anderson Cancer Center. ICTRP: NCT03207529. Phase Ib Study of BYL719 (Alpelisib) in Combination With Androgen Receptor Inhibitor (Enzalutamide) in Patients With Androgen Receptor (AR)-Positive and PTEN Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207529 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(36)	2015-004617-25 (ENZART)	ClinicalTrials.gov: NCT03196388	Fundación Canaria de Investigación Sanitaria. ClinicalTrials.gov: NCT03196388. Enzalutamide and External Beam Hypofractionated Radiotherapy For Intermediate Risk Localized Prostate Cancer (ENZART) [online]. Stand: 18.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196388 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(37)		EU Clinical Trials Register: 2015-004617-25	Fundación Canaria de Investigación Sanitarias. EU Clinical Trials Register: 2015-004617-25. Enzalutamide and hypofractionated radiation therapy in intermediate-risk localized prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004617-25 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(38)		ICTRP: NCT03196388	Fundación Canaria de Investigación Sanitaria. ICTRP: NCT03196388. Enzalutamide and External Beam Hypofractionated Radiotherapy For Intermediate Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 29.01.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196388 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(39)		ICTRP: EUCTR2015-004617-25-ES	Fundación Canaria de Investigación Sanitarias. ICTRP: EUCTR2015-004617-25-ES. Enzalutamide and hypofractionated radiation therapy in intermediate-risk localized prostate cancer [online]. Stand: 22.05.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004617-25-ES [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(40)	CCR4500 (ACE)	ClinicalTrials.gov: NCT03177187	Institute of Cancer Research, United Kingdom. ClinicalTrials.gov: NCT03177187. Combination Study of AZD5069 and Enzalutamide. (ACE) [online]. Stand: 02.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177187 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(41)		EU Clinical Trials Register: 2016-003141-28	The Institute of Cancer Research. EU Clinical Trials Register: 2016-003141-28. ACE: Proof of concept Phase I/II trial of the CXCR2 antagonist AZD5069, administered in combination with enzalutamide, in patients with metastatic castration resistant prostate cancer(mCRPC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003141-28 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(42)		ICTRP: NCT03177187	Institute of Cancer Research, United Kingdom. ICTRP: NCT03177187. ACE: Proof of Concept Phase I/II Trial of the CXCR2 Antagonist AZD5069, Administered in Combination With Enzalutamide, in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 14.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177187 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(43)		ICTRP: EUCTR2016-003141-28-GB	The Institute of Cancer Research. ICTRP: EUCTR2016-003141-28-GB. ACE: Proof of concept Phase I/II trial of the CXCR2 antagonist AZD5069, administered in combination with enzalutamide, in patients with metastatic castration resistant prostate cancer(mCRPC) - ACE: A PhaseI/II trial of AZD5069 in combination with enzalutamide [online]. Stand: 11.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003141-28-GB [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(44)	HGMQ201502 (EFFECT)	ClinicalTrials.gov: NCT03124615	Macquarie University, Australia. ClinicalTrials.gov: NCT03124615. Effect of Enzalutamide Dose Reduction on Fatigue, Cognition, and Drug Trough Levels in Patients With Prostate Cancer (EFFECT) [online]. Stand: 24.04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124615 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(45)		ICTRP: NCT03124615	Macquarie University, Australia. ICTRP: NCT03124615. Effect of Enzalutamide Dose Reduction on Fatigue, Cognition, and Drug Trough Levels in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03124615 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(46)	914328 UCDCC#264	ClinicalTrials.gov: NCT03123978	Mamta Parikh. ClinicalTrials.gov: NCT03123978. Enzalutamide and Niclosamide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 23.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123978 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(47)		ICTRP: NCT03123978	Mamta Parikh. ICTRP: NCT03123978. A Safety Trial of Enzalutamide in Combination With PDMX1001/Niclosamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 03.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123978 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(48)	INT 178-15 (EXCALIBUR)	ClinicalTrials.gov: NCT03103724	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ClinicalTrials.gov: NCT03103724. A Phase II Study Evaluating the Efficacy of Enzalutamide and the Role of ARv7 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients With Visceral Disease. (EXCALIBUR) [online]. Stand: 18.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103724 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(49)		ICTRP: NCT03103724	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ICTRP: NCT03103724. A Phase II Study Evaluating the Efficacy of Enzalutamide and the Role of ARv7 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients With Visceral Disease. [online]. Stand: 28.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03103724 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(50)	9785-CL-0123	ClinicalTrials.gov: NCT02960022	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02960022. A Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. Stand: 03.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960022 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(51)		EU Clinical Trials Register: 2016-001694-32	Astellas Pharma Global Development, Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-001694-32. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001694-32 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(52)		ICTRP: NCT02960022	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT02960022. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02960022 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(53)	9785-CL-0123 (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2016-001694-32-BE	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: EUCTR2016-001694-32-BE. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study - Protocol 9785-CL-0123 [online]. Stand: 11.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001694-32-BE [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(54)		ICTRP: EUCTR2016-001694-32-DE	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: EUCTR2016-001694-32-DE. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study - Protocol 9785-CL-0123 [online]. Stand: 04.12.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001694-32-DE [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(55)	16-1001.cc	ClinicalTrials.gov: NCT02953860	University of Colorado, Denver. ClinicalTrials.gov: NCT02953860. Fulvestrant Plus Enzalutamide in ER+/Her2- Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953860 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(56)		ICTRP: NCT02953860	University of Colorado, Denver. ICTRP: NCT02953860. Phase II Trial of Fulvestrant Plus Enzalutamide in ER+/Her2- Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953860 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(57)	949968 UCDCC#267	ClinicalTrials.gov: NCT02935205	University of California, Davis. ClinicalTrials.gov: NCT02935205. Enzalutamide and Indomethacin in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 22.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935205 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(58)		ICTRP: NCT02935205	University of California, Davis. ICTRP: NCT02935205. A Phase I/II Study of Enzalutamide in Combination With Indomethacin in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 01.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935205 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(59)	IBIMA-CNIO-CP-01-2016 CNI-ENZ-2016-01 (PROSENZA)	ClinicalTrials.gov: NCT02922218	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas Carlos III. ClinicalTrials.gov: NCT02922218. PROSENZA: Prospective Multi-Centre Study of Prognostic Factors in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide. (PROSENZA) [online]. Stand: 27.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922218 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(60)		ICTRP: NCT02922218	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas CARLOS III. ICTRP: NCT02922218. Prospective Multi-Centre Study of Prognostic Factors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Enzalutamide. [online]. Stand: 10.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02922218 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(61)	CCR 4781 (TRAP)	ClinicalTrials.gov: NCT03644303	Royal Marsden NHS Foundation Trust. ClinicalTrials.gov: NCT03644303. Targeted Radiotherapy in Androgen-suppressed Prostate Cancer Patients. (TRAP) [online]. Stand: 14.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644303 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(62)	F161215003 (UAB 1663)	ClinicalTrials.gov: NCT03110588	University of Alabama at Birmingham. ClinicalTrials.gov: NCT03110588. Phase I Trial of PACE for Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110588 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(63)		ICTRP: NCT03110588	University of Alabama at Birmingham. ICTRP: NCT03110588. Phase I Trial of Prednisone, Abiraterone, Cabazitaxel and Enzalutamide (PACE) for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 30.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110588 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(64)	081604	ClinicalTrials.gov: NCT02885649	Rutgers, The State University of New Jersey. ClinicalTrials.gov: NCT02885649. Enzalutamide Before Surgery in Treating Patients With Kidney Cancer [online]. Stand: 10.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02885649 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(65)		ICTRP: NCT02885649	Rutgers, The State University of New Jersey. ICTRP: NCT02885649. Pilot Study of the Blockade of Androgens in Renal Cell Carcinoma Using Enzalutamide (BARE) [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02885649 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(66)	16-074	ClinicalTrials.gov: NCT02833883	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02833883. Use of an Experimental Drug, CC-115, With Enzalutamide in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833883 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(67)		ICTRP: NCT02833883	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT02833883. A Phase 1b Study of Enzalutamide Plus CC-115 in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02833883 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(68)	EUOG2014-002	ClinicalTrials.gov: NCT02815033	The European Uro-Oncology Group. ClinicalTrials.gov: NCT02815033. 11C or 18F-Choline PET/CT and Whole Body MRI for Staging and Response Prediction in Metastatic Hormono-Sensitive Prostate Cancer Patients Receiving Enzalutamide [online]. Stand: 18.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815033 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(69)		EU Clinical Trials Register: 2014-001162-10	European Uro- Oncology Group (EUOG). EU Clinical Trials Register: 2014-001162-10. An Exploratory Phase 2, open-label, single-arm, efficacy and imaging Study of Oral Enzalutamide (MDV3100) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Hormono-Naïve patients with Metastatic Prostate Cancer who have never before received Androgen Deprivation Therapy. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001162-10 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(70)		ICTRP: NCT02815033	The European Uro-Oncology Group. ICTRP: NCT02815033. An Exploratory Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Imaging Study of Oral Enzalutamide (XTANDI) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Hormono-Sensitive Patients With Metastatic Prostate Cancer (Hormono-sensitive Patients) [online]. Stand: 02.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815033 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(71)		ICTRP: EUCTR2014-001162-10-NL	European Uro- Oncology Group (EUOG). ICTRP: EUCTR2014-001162-10-NL. An Exploratory Phase 2, open-label, single-arm, efficacy and imaging Study of Oral Enzalutamide (MDV3100) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Hormono-Naïve patients with Metastatic Prostate Cancer who have never before received Androgen Deprivation Therapy. - NA [online]. Stand: 10.07.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001162-10-NL [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(72)	EUOG2014-001	ClinicalTrials.gov: NCT02814968	The European Uro-Oncology Group. ClinicalTrials.gov: NCT02814968. 18F-FDG PET/CT and Whole Body MRI for Staging and Response Prediction in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Receiving Enzalutamide [online]. Stand: 18.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814968 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(73)		EU Clinical Trials Register: 2014-001161-27	European Uro- Oncology Group (EUOG). EU Clinical Trials Register: 2014-001161-27. An Exploratory Phase 2, open-label, single-arm, efficacy and imaging Study of Oral Enzalutamide (MDV3100) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Chemo-Naïve patients with Progressive Prostate Cancer who have failed Androgen Deprivation Therapy (CRPC patients) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001161-27 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(74)		ICTRP: NCT02814968	The European Uro-Oncology Group. ICTRP: NCT02814968. An Exploratory Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Imaging Study of Oral Enzalutamide (XTANDI) Androgen Receptor-Directed Therapy in Chemo-Naïve Patients With Progressive Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy (Castration-resistant Prostate Cancer Patients) [online]. Stand: 02.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02814968 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(75)		ICTRP: EUCTR2014-001161-27-NL	European Uro- Oncology Group (EUOG). ICTRP: EUCTR2014-001161-27. An Exploratory Phase 2, open-label, single-arm, efficacy and imaging Study of Oral Enzalutamide (MDV3100) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Chemo-Naïve patients with Progressive Prostate Cancer who have failed Androgen Deprivation Therapy (CRPC patients) - NA [online]. Stand: 10.07.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001161-27-NL [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(76)	15-307	ClinicalTrials.gov: NCT02750358	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02750358. Feasibility Study of Adjuvant Enzalutamide for the Treatment of Early Stage AR (+) Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 25.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750358 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(77)		ICTRP: NCT02750358	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT02750358. Feasibility Study of Adjuvant Enzalutamide for the Treatment of Early Stage AR(+) Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.05.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750358 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(78)	A091404	ClinicalTrials.gov: NCT02749903	Alliance for Clinical Trials in Oncology. ClinicalTrials.gov: NCT02749903. Enzalutamide for Patients With Androgen Receptor Positive Salivary Cancers [online]. Stand: 13.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749903 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(79)		ICTRP: NCT02749903	Alliance for Clinical Trials in Oncology. ICTRP: NCT02749903. A Phase II Study of Enzalutamide (NSC# 766085) for Patients With Androgen Receptor Positive Salivary Cancers [online]. Stand: 11.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02749903 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(80)	CR108141 (AQUARiUS)	ClinicalTrials.gov: NCT02813408	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium. ClinicalTrials.gov: NCT02813408. A Study to Investigate the Impact of Abiraterone Acetate and Enzalutamide on Health-related Quality of Life, Participant-Reported Outcomes, and Medical Resource Use in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Participants (AQUARiUS) [online]. Stand: 24.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813408 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(81)		ICTRP: NCT02813408	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium. ICTRP: NCT02813408. Prospective Multi-country Observational Study to Investigate the Impact of Abiraterone Acetate and Enzalutamide on Health-related Quality of Life, Patient-reported Outcomes, and Medical Resource Use in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 03.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813408 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(82)	ZEN003694-002	ClinicalTrials.gov: NCT02711956	Zenith Epigenetics. ClinicalTrials.gov: NCT02711956. A Study of ZEN003694 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 24.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711956 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(83)		ICTRP: NCT02711956	Zenith Epigenetics. ICTRP: NCT02711956. A Phase 1b/2a Safety and Tolerability Study of ZEN003694 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02711956 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(84)	2015-0488	ClinicalTrials.gov: NCT02689427	M. D. Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02689427. Enzalutamide and Paclitaxel Before Surgery in Treating Patients With Stage I-III Androgen Receptor-Positive Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689427 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(85)		ICTRP: NCT02689427	M.D. Anderson Cancer Center. ICTRP: NCT02689427. A Phase IIB Study of Neoadjuvant ZT Regimen (Enzalutamide) Therapy in Combination With Weekly Paclitaxel) for Androgen Receptor (AR)-Positive Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 17.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689427 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(86)	2015-0723	ClinicalTrials.gov: NCT02684227	M. D. Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02684227. Enzalutamide, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Endometrioid Endometrial Cancer [online]. Stand: 24.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684227 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(87)		ICTRP: NCT02684227	M.D. Anderson Cancer Center. ICTRP: NCT02684227. A Phase II Study With a Limited Safety Lead-In of Enzalutamide in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Stage or Recurrent Endometrioid Endometrial Cancer [online]. Stand: 04.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684227 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(88)	9785-MA-1018	ClinicalTrials.gov: NCT02669771	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02669771. Long-Term Specified Drug Use-Results Survey for Xtandi Capsule [online]. Stand: 22.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669771 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(89)		ICTRP: NCT02669771	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT02669771. Xtandi® Capsules 40 mg Protocol for Long-Term Specified Drug Use-Results Survey [online]. Stand: 28.01.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02669771 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(90)	CR108103 (REAAcT)	ClinicalTrials.gov: NCT02663193	Janssen Scientific Affairs, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT02663193. Real-World Study of Enzalutamide and Abiraterone Acetate (With Prednisone) Tolerability (REAAcT) [online]. Stand: 20.02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663193 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(91)		ICTRP: NCT02663193	Janssen Scientific Affairs, LLC. ICTRP: NCT02663193. A Multicenter, Two-arm, Prospective, Observational Study to Characterize the Tolerability of Treatment With Enzalutamide or Abiraterone Acetate (With Prednisone) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663193 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(92)	15-279	ClinicalTrials.gov: NCT02642913	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02642913. Study of Enzalutamide With and Without Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients [online]. Stand: 05.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642913 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(93)		ICTRP: NCT02642913	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT02642913. A Multicenter Phase I/II Study of Enzalutamide With and Without Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02642913 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(94)	GS-US-350-1604	ClinicalTrials.gov: NCT02607228	Gilead Sciences. ClinicalTrials.gov: NCT02607228. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GS-5829 as a Single Agent and In Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 22.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607228 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(95)		ICTRP: NCT02607228	Gilead Sciences. ICTRP: NCT02607228. A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GS-5829 as a Single Agent and In Combination With Enzalutamide in Subjects With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 28.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607228 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(96)	GS-US-350-1604 (Fortsetzung)	EU Clinical Trials Register: 2015-003741-26	Gilead Sciences, Inc. EU Clinical Trials Register: 2015-003741-26. A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GS-5829 as a Single Agent and In Combination with Enzalutamide in Subjects with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003741-26 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(97)	52539	ClinicalTrials.gov: NCT02605863	University of Rochester. ClinicalTrials.gov: NCT02605863. Enzalutamide for Bladder Cancer Chemoprevention [online]. Stand: 03.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605863 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(98)		ICTRP: NCT02605863	University of Rochester. ICTRP: NCT02605863. The Effect of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide on Bladder Cancer Chemoprevention [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605863 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(99)	TRIGU1506 (JCASTRE-Zero)	ClinicalTrials.gov: NCT02588001	Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe Hyogo Japan. ClinicalTrials.gov: NCT02588001. Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Enzalutamide (JCASTRE-Zero) [online]. Stand: 13.06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588001 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(100)		ICTRP: NCT02588001	Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe, Hyogo, Japan. ICTRP: NCT02588001. Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Enzalutamide [online]. Stand: 24.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588001 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(101)		ICTRP: JPRN-UMIN000018964	Kagawa University Faculty of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000018964. Japanese research for patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer - enzalutamide [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018964 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(102)		ICTRP: JPRN-jRCTs061180030	Sugimoto Mikio. ICTRP: JPRN-jRCTs061180030. Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Enzalutamide - JCASTRE-Zero [online]. Stand: 25.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180030 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(103)	NU 17U19	ClinicalTrials.gov: NCT03016741	Northwestern University. ClinicalTrials.gov: NCT03016741. Cognitive Effects of Androgen Receptor Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 22.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016741 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(104)		ICTRP: NCT03016741	Northwestern University. ICTRP: NCT03016741. Cognitive Effects of Androgen Receptor (AR) Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 25.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016741 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(105)	9390	ClinicalTrials.gov: NCT02532114	University of Washington. ClinicalTrials.gov: NCT02532114. Niclosamide and Enzalutamide in Treating Patients With Castration-Resistant, Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 18.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532114 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(106)		ICTRP: NCT02532114	University of Washington. ICTRP: NCT02532114. A Phase I Study of Niclosamide in Combination With Enzalutamide in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02532114 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(107)	UW15052	ClinicalTrials.gov: NCT02677376	University of Wisconsin, Madison. ClinicalTrials.gov: NCT02677376. Imaging Biomarkers to Validate Response in Enzalutamide-Treated mCRPC [online]. Stand: 26.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677376 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(108)		ICTRP: NCT02677376	University of Wisconsin, Madison. ICTRP: NCT02677376. Validation of Imaging-Based Biomarkers of Treatment Response in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677376 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(109)	IRB00011227	ClinicalTrials.gov: NCT02522715	OHSU Knight Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02522715. Enzalutamide and Cabazitaxel in Treating Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 30.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522715 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(110)		ICTRP: NCT02522715	OHSU Knight Cancer Institute. ICTRP: NCT02522715. A Phase I/II Trial of Concurrent Chemohormonal Therapy Using Enzalutamide (MDV-3100) and Cabazitaxel in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 20.08.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02522715 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(111)	15558	ClinicalTrials.gov: NCT02508636	Hao Nguyen. ClinicalTrials.gov: NCT02508636. Trial of Radiotherapy With Leuprolide and Enzalutamide in High Risk Prostate [online]. Stand: 04.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508636 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(112)		ICTRP: NCT02508636	Hao Nguyen. ICTRP: NCT02508636. Phase II Trial of Definitive Radiotherapy With Leuprolide and Enzalutamide in High Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508636 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(113)	CRP-PCA-02 (EnzaRadiCate)	ClinicalTrials.gov: NCT02507570	Carolina Research Professionals, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT02507570. Open Label Phase Two Study of Enzalutamide With Concurrent Administration of Radium Ra 223 Dichloride in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Symptomatic Bone Metastasis [online]. Stand: 19.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507570 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(114)		ICTRP: NCT02507570	Carolina Research Professionals, LLC. ICTRP: NCT02507570. Open Label Phase Two Study of Enzalutamide With Concurrent Administration of Radium Ra 223 Dichloride in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Symptomatic Bone Metastasis [online]. Stand: 01.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02507570 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(115)	HCRN GU14-202	ClinicalTrials.gov: NCT02500901	Paul Mathew, MD. ClinicalTrials.gov: NCT02500901. Enzalutamide and Niraparib in the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 21.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500901 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(116)		ICTRP: NCT02500901	Paul Mathew, MD. ICTRP: NCT02500901. Combined Targeting of the Androgen Receptor in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer With Enzalutamide and the Poly (ADP- Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor Niraparib: Hoosier Cancer Research Network GU14-202 [online]. Stand: 04.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500901 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(117)	9785-MA-1002 (PREMISE)	ClinicalTrials.gov: NCT02495974	Astellas Pharma Europe Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02495974. European Observational Study of Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (PREMISE) [online]. Stand: 01.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495974 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(118)		ICTRP: NCT02495974	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: NCT02495974. A European Prospective Observational Study Assessing the Effectiveness and Outcomes Associated With Enzalutamide Treatment in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 13.05.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495974 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(119)	J1548 (DEXTER)	ClinicalTrials.gov: NCT02491411	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02491411. Dexamethasone Prior to Re-treatment With Enzalutamide in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide and Docetaxel (DEXTER) [online]. Stand: 12.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491411 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(120)		ICTRP: NCT02491411	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ICTRP: NCT02491411. A Pilot Study of Dexamethasone Therapy Prior to Rechallenge With Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Dex EXTends Enza Response (The DEXTER Trial) [online]. Stand: 23.07.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491411 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(121)	9340	ClinicalTrials.gov: NCT02489123	University of Washington. ClinicalTrials.gov: NCT02489123. Enzalutamide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489123 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(122)		ICTRP: NCT02489123	University of Washington. ICTRP: NCT02489123. Androgen Receptor Targeting in Mantle Cell Lymphoma: A Pilot Trial of Enzalutamide [online]. Stand: 08.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489123 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(123)	AKF UMCN 14.17 (ILUMINATE)	ClinicalTrials.gov: NCT02471469	Radboud University. ClinicalTrials.gov: NCT02471469. Personalizing Enzalutamide Therapy by Understanding the Relation Between Tumor mRNAs, miRNAs and Treatment Response (ILUMINATE) [online]. Stand: 13.09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471469 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(124)		ICTRP: NCT02471469	Radboud University. ICTRP: NCT02471469. Personalizing Enzalutamide Therapy by Understanding the Relation Between the Decrease in the Expression Profile of a Panel of Preselected microRNAs, Tumor Related mRNAs and Treatment Response in Chemotherapy Naive Patients With mCRPC [online]. Stand: 30.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471469 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(125)	D9320C00001 (MEDI3726)	ClinicalTrials.gov: NCT02991911	MedImmune LLC. ClinicalTrials.gov: NCT02991911. A Phase 1/1b Study of MEDI3726 in Adults Subjects With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (MEDI3726) [online]. Stand: 18.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991911 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(126)		ICTRP: NCT02991911	MedImmune LLC. ICTRP: NCT02991911. A Phase 1/1b Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of MEDI3726 in Subjects With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Treatment With Abiraterone or Enzalutamide. [online]. Stand: 03.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991911 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(127)	9785-MA-1008	ClinicalTrials.gov: NCT02441517	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02441517. A Study of Enzalutamide Re-treatment in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel and/or Cabazitaxel Treatment [online]. Stand: 19.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441517 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(128)		ICTRP: NCT02441517	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT02441517. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Study of Enzalutamide Re-Treatment in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, As First Treatment Post-Chemotherapy in Patients Who Have Previously Received Enzalutamide in the Pre-Chemotherapy Setting [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441517 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(129)	BARRIER-P	ClinicalTrials.gov: NCT02429193	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT02429193. Biomarkers of Androgen Response and Resistance In Evolution During a Rising PSA (BARRIER-P) [online]. Stand: 13.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429193 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(130)		ICTRP: NCT02429193	University Health Network, Toronto. ICTRP: NCT02429193. An Open-label Phase 2 Multi-center Study of Enzalutamide and Abiraterone and Biomarkers of Androgen Response and Resistance During Rising PSA: BARRIER-P Trial [online]. Stand: 03.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429193 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(131)	TRIGU1517 (DELC)	ClinicalTrials.gov: NCT02669147	Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe Hyogo Japan. ClinicalTrials.gov: NCT02669147. A Study to Determine Enzalutamide Long-term Safety and Efficacy After Anti-androgen Therapy for CRPC (DELC) [online]. Stand: 20.06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669147 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(132)		ICTRP: NCT02669147	Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe, Hyogo, Japan. ICTRP: NCT02669147. A Study to Determine Enzalutamide Long-term Safety and Efficacy After Anti-androgen Therapy for CRPC [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02669147 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(133)		ICTRP: JPRN-UMIN000019855	Osaka University Graduate School Of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000019855. A study to Determine Enzalutamide Long-term safety and efficacy after anti-androgen therapy for CRPC. [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019855 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(134)	MDV3100-18	ClinicalTrials.gov: NCT02384382	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02384382. A Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) Bone Imaging Study in Patients Receiving Enzalutamide for Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 05.06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384382 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(135)		ICTRP: NCT02384382	Pfizer. ICTRP: NCT02384382. A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM STUDY OF 18F-SODIUM FLUORIDE PET/CT BONE IMAGING IN ENZALUTAMIDE-TREATED CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH BONE-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 17.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384382 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(136)	201672	ClinicalTrials.gov: NCT02380313	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: NCT02380313. Dose-Finding Study of Afuresertib Administered in Combination With Either Enzalutamide or Aibraterone [online]. Stand: 06.10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02380313 [Zugriff: 16.03.2020]. 2016.
(137)		ICTRP: NCT02380313	GlaxoSmithKline. ICTRP: NCT02380313. A Phase I, Open-Label, Dose-Finding Study of Afuresertib Administered in Combination With Either Enzalutamide (Xtandi) or Abiraterone (Zytiga) in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 17.10.2016. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02380313 [Zugriff: 16.03.2020]. 2016.
(138)	Pro00058229 (PEAX)	ClinicalTrials.gov: NCT02353715	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02353715. Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Treated With Either Sipuleucel-T (Provenge®), Abiraterone Acetate (Zytiga®) or Enzalutamide (Xtandi®) Undergoing Cardiopulmonary EXercise Testing (PEAX) [online]. Stand: 05.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353715 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(139)		ICTRP: NCT02353715	Duke University. ICTRP: NCT02353715. PEAX: Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Treated With Either Sipuleucel-T (Provenge®), Abiraterone Acetate (Zytiga®) or Enzalutamide (Xtandi®) Undergoing Cardiopulmonary EXercise Testing [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353715 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(140)	INO-VT-464-CL-003	ClinicalTrials.gov: NCT02445976	Innocrin Pharmaceutical. ClinicalTrials.gov: NCT02445976. Once-daily Oral Seviteronel in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide or Abiraterone. [online]. Stand: 01.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445976 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(141)	VMT-VT-464-CL-003	ICTRP: NCT02445976	Innocrin Pharmaceutical. ICTRP: NCT02445976. A Phase 2 Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Seviteronel in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide or Abiraterone [online]. Stand: 11.02.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445976 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(142)	680462 UCDCC#243	ClinicalTrials.gov: NCT02339168	University of California, Davis. ClinicalTrials.gov: NCT02339168. Enzalutamide and Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 13.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339168 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(143)		ICTRP: NCT02339168	University of California, Davis. ICTRP: NCT02339168. Enzalutamide and Metformin Combination Therapy to Overcome Autophagy Resistance in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339168 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(144)	IRB00011025	ClinicalTrials.gov: NCT02312557	OHSU Knight Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02312557. Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide [online]. Stand: 12.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312557 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(145)		ICTRP: NCT02312557	OHSU Knight Cancer Institute. ICTRP: NCT02312557. Addition of Pembrolizumab Upon Progression on Enzalutamide in Men With mCRPC [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312557 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(146)	MCC-17924	ClinicalTrials.gov: NCT02300610	H. Lee Moffitt Cancer Center Research Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02300610. Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer [online]. Stand: 01.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300610 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(147)		ICTRP: NCT02300610	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. ICTRP: NCT02300610. A Phase I/1b Study of Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer [online]. Stand: 22.01.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300610 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(148)	SOG-MIE-2014-04 (PREMIERE)	ClinicalTrials.gov: NCT02288936	Spanish Oncology Genito-Urinary Group. ClinicalTrials.gov: NCT02288936. Analyze the Predictive Value of Gene TMPRSS2-ETS in Response to Enzalutamide in Patients With Prostate Cancer (PREMIERE) [online]. Stand: 24.09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288936 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(149)		EU Clinical Trials Register: 2014-003192-28	SOGUG. EU Clinical Trials Register: 2014-003192-28. Phase II multicenter study to analyze the predictive value of fusion gene TMPRSS2-ETS in response to enzalutamide in patients with metastatic CRPC no previously treated with chemotherapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003192-28 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(150)		ICTRP: NCT02288936	Spanish Oncology Genito-Urinary Group. ICTRP: NCT02288936. Phase II Multicenter Study to Analyze the Predictive Value of Fusion Gene TMPRSS2-ETS in Response to Enzalutamide in Patients With Metastatic CRPC no Previously Treated With Chemotherapy [online]. Stand: 07.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02288936 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(151)	IRB00009259	ClinicalTrials.gov: NCT02228265	OHSU Knight Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02228265. Molecular Features and Pathways in Predicting Drug Resistance in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Enzalutamide [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228265 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(152)		ICTRP: NCT02228265	OHSU Knight Cancer Institute. ICTRP: NCT02228265. Identifying Mechanisms of Resistance to Enzalutamide (MDV3100) Treatment in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 30.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228265 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(153)	9785-CL-0406	ClinicalTrials.gov: NCT02225093	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT02225093. A Study to Evaluate How Daily Dosing With Enzalutamide Affects the Metabolism of Caffeine and Dextromethorphan in Men With Prostate Cancer [online]. Stand: 27.06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225093 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(154)		ICTRP: NCT02225093	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT02225093. A Phase 1 Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Enzalutamide on the Pharmacokinetics of Substrates for CYP1A2 and CYP2D6 in Male Subjects With Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225093 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(155)	CTRIAL (ICORG) 13-21	ClinicalTrials.gov: NCT02225704	Cancer Trials Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT02225704. Radium-223 in Combination With Enzalutamide [online]. Stand: 09.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225704 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(156)		EU Clinical Trials Register: 2013-004850-97	Cancer Trials Ireland. EU Clinical Trials Register: 2013-004850-97. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004850-97 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(157)		ICTRP: NCT02225704	Cancer Trials Ireland. ICTRP: NCT02225704. A Phase II Study of Radium-223 in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 20.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225704 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(158)		ICTRP: EUCTR2013-004850-97-IE	Cancer Trials Ireland. ICTRP: EUCTR2013-004850-97-IE. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer - Radium-223 & Enzalutamide in mCRPC [online]. Stand: 01.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004850-97-IE [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(159)	200331	ClinicalTrials.gov: NCT02215096	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: NCT02215096. Dose-finding Study of GSK2636771 When Administered in Combination With Enzalutamide in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215096 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(160)		ICTRP: NCT02215096	GlaxoSmithKline. ICTRP: NCT02215096. A Phase I, Open-label, Dose-finding Study of GSK2636771 Administered in Combination With Enzalutamide (Xtandi^TM) in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215096 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(161)	53018	ClinicalTrials.gov: NCT02213107	University of Rochester. ClinicalTrials.gov: NCT02213107. Enzalutamide & Dutasteride as 1st Line Treatment for Patients =/> 65 Years Old With Prostate Cancer [online]. Stand: 03.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213107 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(162)		ICTRP: NCT02213107	University of Rochester. ICTRP: NCT02213107. A Phase II Study of Enzalutamide Plus Dutasteride as First Line Treatment for Vulnerable Patients =/> 65 Years Old With Systemic Prostate Cancer. [online]. Stand: 14.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213107 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(163)	14-230	ClinicalTrials.gov: NCT02207504	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02207504. Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 06.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207504 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(164)		ICTRP: NCT02207504	Dana-Farber Cancer Institute. ICTRP: NCT02207504. A Phase 1 Study of Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Before or After Progression on Docetaxel. [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207504 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(165)	9785-CL-0404	ClinicalTrials.gov: NCT02138162	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT02138162. A Study to Investigate the Effect of Severely Diminished Liver Function on the Metabolism, Safety, and Tolerability of a Single Oral Dose of Enzalutamide in Men [online]. Stand: 14.05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138162 [Zugriff: 16.03.2020]. 2014.
(166)		ICTRP: NCT02138162	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT02138162. A Phase 1, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Enzalutamide in Male Subjects With Severe Hepatic Impairment and Normal Hepatic Function [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138162 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(167)	MCC-17696	ClinicalTrials.gov: NCT02138383	H. Lee Moffitt Cancer Center Research Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02138383. Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer [online]. Stand: 06.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138383 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(168)		ICTRP: NCT02138383	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. ICTRP: NCT02138383. A Phase I Trial With Cohort Expansion of Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138383 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(169)	SCRI GU 99	ClinicalTrials.gov: NCT02125084	SCRI Development Innovations, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT02125084. Enzalutamide Plus Everolimus in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125084 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(170)		ICTRP: NCT02125084	SCRI Development Innovations, LLC. ICTRP: NCT02125084. Enzalutamide Plus Everolimus in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Phase I Study With a Maximum Tolerated Dose Expansion Cohort [online]. Stand: 23.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125084 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(171)	9785-CL-0122	ClinicalTrials.gov: NCT02124668	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT02124668. A Study to Monitor the Safety of Enzalutamide in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 15.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124668 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(172)	9785-CL-0410	ClinicalTrials.gov: NCT02116582	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT02116582. A Study to Evaluate Enzalutamide After Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 15.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116582 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(173)		EU Clinical Trials Register: 2013-002271-17	Astellas Pharma Europe B.V. EU Clinical Trials Register: 2013-002271-17. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002271-17 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(174)		ICTRP: EUCTR2013-002271-17-BE	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: EUCTR2013-002271-17-BE. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate [online]. Stand: 23.10.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002271-17-BE [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(175)		ICTRP: DRKS00006448	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: DRKS00006448. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006448 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(176)	Neoadj enz/abi/dut/deg	ClinicalTrials.gov: NCT02159690	Kenneth Pienta, MD. ClinicalTrials.gov: NCT02159690. A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy [online]. Stand: 26.01.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159690 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(177)		ICTRP: NCT02159690	Kenneth Pienta, MD. ICTRP: NCT02159690. A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159690 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(178)	IRB00010241	ClinicalTrials.gov: NCT02099864	OHSU Knight Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02099864. Genetic and Molecular Mechanisms in Assessing Response in Patients With Prostate Cancer Receiving Enzalutamide Therapy [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099864 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(179)		ICTRP: NCT02099864	OHSU Knight Cancer Institute. ICTRP: NCT02099864. Molecular Mechanisms Underlying Tumor Progression Despite Enzalutamide Treatment [online]. Stand: 07.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099864 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(180)	9785-CL-1121	ClinicalTrials.gov: NCT02091960	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02091960. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide With Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+), Androgen Receptor Positive (AR+) Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 11.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091960 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(181)		EU Clinical Trials Register: 2013-000093-29	Astellas Pharma Global Development, Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-000093-29. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide with Trastuzumab in Subjects with HER2+ AR+ Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000093-29 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(182)	9785-CL-1121 (Fortsetzung)	ICTRP: NCT02091960	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT02091960. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide With Trastuzumab in Subjects With HER2+ AR+ Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091960 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(183)	J1416 (Restore)	ClinicalTrials.gov: NCT02090114	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02090114. RE-sensitizing With Supraphysiologic Testosterone to Overcome REsistance (The RESTORE Study) (Restore) [online]. Stand: 14.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090114 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(184)		ICTRP: DRKS00012696	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. ICTRP: DRKS00012696. A Phase II Study to Determine Sequential Response to Bipolar Androgen Therapy (BAT) Followed by Enzalutamide or Abiraterone Post-BAT in Men With Prostate Cancer Progressing on Combined Androgen Ablative Therapies - Restore [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012696 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(185)		ICTRP: NCT02090114	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ICTRP: NCT02090114. A Phase II Study to Determine Sequential Response to Bipolar Androgen Therapy (BAT) Followed by Enzalutamide or Abiraterone Post-BAT in Men With Prostate Cancer Progressing on Combined Androgen Ablative Therapies [online]. Stand: 27.05.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02090114 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(186)	STU 082013-032	ClinicalTrials.gov: NCT02064582	University of Texas Southwestern Medical Center. ClinicalTrials.gov: NCT02064582. Enzalutamide and Hormone Therapy Before, During, and After Radiation for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064582 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(187)		ICTRP: NCT02064582	University of Texas Southwestern Medical Center. ICTRP: NCT02064582. Phase 2 Study of Enzalutamide and GnRH Agonist Before, During and After Radiation Therapy in Treatment of Patients With High-risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 30.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064582 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(188)	Pro00049865 (STREAM)	ClinicalTrials.gov: NCT02057939	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02057939. Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM) (STREAM) [online]. Stand: 26.06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057939 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(189)		ICTRP: NCT02057939	Duke University. ICTRP: NCT02057939. Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM) [online]. Stand: 27.05.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057939 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(190)	13-444	ClinicalTrials.gov: NCT02028988	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02028988. Enzalutamide + External Beam Rt For Prostate [online]. Stand: 05.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028988 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(191)		ICTRP: NCT02028988	Dana-Farber Cancer Institute. ICTRP: NCT02028988. Enzalutamide With External Beam Radiation for Intermediate Risk Prostate Cancer: A Phase II Study [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028988 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(192)	13P.461	ClinicalTrials.gov: NCT02023463	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. ClinicalTrials.gov: NCT02023463. Enzalutamide, Radiation Therapy and Hormone Therapy in Treating Patients With Intermediate or High-Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 30.09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023463 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(193)		ICTRP: NCT02023463	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. ICTRP: NCT02023463. Phase Ib Trial of Enzalutamide in Combination With Radiation Therapy and LHRH Agonist Therapy in the Management of Intermediate and High-Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 14.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023463 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(194)	17-322	ClinicalTrials.gov: NCT03310541	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT03310541. AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations [online]. Stand: 21.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310541 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(195)		ICTRP: NCT03310541	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT03310541. A Pilot Study of AZD5363 for Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Mutations in AKT1, AKT2, or AKT3 [online]. Stand: 10.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310541 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(196)	9785-CL-0403 (UPWARD)	ClinicalTrials.gov: NCT01977651	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01977651. A Study to Evaluate the Potential Increased Risk of Seizures Among Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated With Enzalutamide [online]. Stand: 14.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01977651 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(197)		EU Clinical Trials Register: 2013-003022-92	Astellas Pharma Global Development, Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-003022-92. A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Post-Marketing Safety Study to Evaluate the Risk of Seizure Among Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treated with Enzalutamide Who Are at Potential Increased Risk of Seizure (UPWARD) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003022-92 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(198)		ICTRP: NCT01977651	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01977651. A Multicenter, Single-arm, Open-label, Postmarketing Safety Study to Evaluate the Risk of Seizure Among Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treated With Enzalutamide Who Are at Potential Increased Risk of Seizure [online]. Stand: 03.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01977651 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(199)		ICTRP: EUCTR2013-003022-92-BE	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: EUCTR2013-003022-92-BE. A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Post-Marketing Safety Study to Evaluate the Risk of Seizure Among Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treated with Enzalutamide Who Are at Potential Increased Risk of Seizure (UPWARD) [online]. Stand: 28.02.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003022-92-BE [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(200)	9785-CL-0403 (UPWARD) (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2013-003022-92-HU	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: EUCTR2013-003022-92-HU. A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Post-Marketing Safety Study to Evaluate the Risk of Seizure Among Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treated with Enzalutamide Who Are at Potential Increased Risk of Seizure (UPWARD) [online]. Stand: 28.02.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003022-92-HU [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(201)		ICTRP: DRKS00006381	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: DRKS00006381. A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Post-Marketing Safety Study to Evaluate the Risk of Seizure Among Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treated With Enzalutamide Who Are at Potential Increased Risk of Seizure - UPWARD [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006381 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(202)	13-119	ClinicalTrials.gov: NCT01974765	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT01974765. Enzalutamide in Patients With Androgen Receptor Positive (AR+) Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer and One, Two or Three Prior Therapies [online]. Stand: 15.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974765 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(203)		ICTRP: NCT01974765	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT01974765. A Phase II Trial of Enzalutamide in Patients With Androgen Receptor Positive (AR+) Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer and One, Two or Three Prior Therapies [online]. Stand: 25.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974765 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(204)	13-301	ClinicalTrials.gov: NCT01942837	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT01942837. Phase II Trial of Enzalutamide for CRPC With Correlative Assessment of Androgen Receptor Signaling [online]. Stand: 18.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942837 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(205)		ICTRP: NCT01942837	Dana-Farber Cancer Institute. ICTRP: NCT01942837. Phase II Trial of Enzalutamide for Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) With Correlative Assessment of Androgen Receptor (AR) Signaling and Whole-exome and Transcriptome Sequencing [online]. Stand: 03.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942837 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(206)	EUCTR2013-003058-25 (PRECHOL)	ClinicalTrials.gov: NCT01981707	University Hospital, Grenoble. ClinicalTrials.gov: NCT01981707. F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer (PRECHOL) [online]. Stand: 28.04.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981707 [Zugriff: 16.03.2020]. 2016.
(207)		ICTRP: NCT01981707	University Hospital, Grenoble. ICTRP: NCT01981707. F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer Treated by Abiraterone Acetate or Enzalutamide [online]. Stand: 09.05.2016. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981707 [Zugriff: 16.03.2020]. 2016.
(208)	CASE12812	ClinicalTrials.gov: NCT01927627	Case Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT01927627. Enzalutamide in Patients With High-risk Prostate Cancer [online]. Stand: 20.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927627 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(209)		ICTRP: NCT01927627	Case Comprehensive Cancer Center. ICTRP: NCT01927627. A Phase 2 Study of Enzalutamide in Patients With High-risk Prostate Cancer Who Have Undergone Local Definitive Therapy With Radical Prostatectomy [online]. Stand: 25.03.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927627 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(210)	9785-CL-0007	ClinicalTrials.gov: NCT01911728	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01911728. Drug-drug Interaction Study With MDV3100 and a Cocktail of Substrates [online]. Stand: 26.06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911728 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(211)		ICTRP: NCT01911728	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01911728. A Phase I Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MDV3100 (ASP9785) on the Pharmacokinetics of Substrates for CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911728 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(212)	9785-CL-0001	ClinicalTrials.gov: NCT01911715	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01911715. A Study to Explore the Routes of Elimination of MDV3100 [online]. Stand: 30.07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911715 [Zugriff: 16.03.2020]. 2013.
(213)		ICTRP: NCT01911715	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01911715. A Phase I Open-label Study to Investigate the Mass Balance and Biotransformation of a Single Oral 160 mg (100 µCi) Dose of 14C-MDV3100 (ASP9785) in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911715 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(214)	9785-CL-0009	ClinicalTrials.gov: NCT01901133	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01901133. Hepatic Impairment Study With MDV3100 in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment Compared to a Healthy Control Group [online]. Stand: 15.09.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901133 [Zugriff: 16.03.2020]. 2014.
(215)		ICTRP: NCT01901133	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01901133. A Phase I, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of MDV3100 in Male Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment and Normal Hepatic Function [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01901133 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(216)	MDV3100-11	ClinicalTrials.gov: NCT01889238	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01889238. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Advanced, Androgen Receptor-Positive, Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 15.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889238 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(217)		EU Clinical Trials Register: 2013-000698-57	Medivation, Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-000698-57. A Phase 2, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study of the Clinical Activity and Safety of Enzalutamide in Patients With Advanced, Androgen Receptor-Positive, Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000698-57 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(218)		ICTRP: EUCTR2013-000698-57-GB	Medivation, Inc. ICTRP: EUCTR2013-000698-57-GB. A Phase 2, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study of the Clinical Activity and Safety of Enzalutamide in Patients With Advanced, Androgen Receptor-Positive, Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 01.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000698-57-GB [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(219)	13-073	ClinicalTrials.gov: NCT01885949	Massachusetts General Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT01885949. Tivozanib + Enzalutamide in Adv Prostate Cancer [online]. Stand: 25.06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885949 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(220)		ICTRP: NCT01885949	Massachusetts General Hospital. ICTRP: NCT01885949. Phase 2 Combination Trial of Tivozanib and Enzalutamide in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01885949 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(221)	INO-VT-464-CL-002 VMT-VT-464-CL-002	ClinicalTrials.gov: NCT02130700	Innocrin Pharmaceutical. ClinicalTrials.gov: NCT02130700. Oral VT-464 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide, Androgen Receptor Positive Triple-Negative Breast Cancer Patients, and Men With ER Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130700 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(222)		ICTRP: NCT02130700	Innocrin Pharmaceutical. ICTRP: NCT02130700. A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VT-464 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Have Previously Been Treated With Enzalutamide, Androgen Receptor Positive Triple-Negative Breast Cancer Patients, and Men With ER Positive Breast Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130700 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(223)	14552	ClinicalTrials.gov: NCT02215161	University of California, San Francisco. ClinicalTrials.gov: NCT02215161. Selinexor in Treating Patients With Abiraterone Acetate and/or Enzalutamide Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 26.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215161 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(224)		ICTRP: NCT02215161	University of California, San Francisco. ICTRP: NCT02215161. Phase II Single Agent Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Prior Therapy With Abiraterone and/or Enzalutamide [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215161 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(225)	9785-UC-0001	ClinicalTrials.gov: NCT01663415	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01663415. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Enzalutamide in Chemotherapy-Naïve, Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 17.09.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663415 [Zugriff: 16.03.2020]. 2012.
(226)		ICTRP: NCT01663415	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01663415. A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Enzalutamide in Chemotherapy-Naïve, Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663415 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(227)	MedOPP098	ClinicalTrials.gov: NCT03002220	MedSIR. ClinicalTrials.gov: NCT03002220. Trial of Rad-223 Activity in Asymptomatic Patients With mCRPC While on Abiraterone or Enzalutamide Besides AR-V7 Status [online]. Stand: 08.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002220 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(228)		EU Clinical Trials Register: 2016-001888-36	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO). EU Clinical Trials Register: 2016-001888-36. A phase II clinical trial of radium-223 activity in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with asymptomatic progression while on abiraterone acetate or enzalutamide besides AR-V7 mutational status [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001888-36 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(229)		ICTRP: NCT03002220	MedSIR. ICTRP: NCT03002220. A Phase II Clinical Trial of Radium-223 Activity in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) With Asymptomatic Progression While on Abiraterone Acetate or Enzalutamide Besides AR-V7 Mutational Status [online]. Stand: 15.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03002220 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(230)		ICTRP: EUCTR2016-001888-36-ES	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO). ICTRP: EUCTR2016-001888-36-ES. A phase II clinical trial of radium-223 activity in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with asymptomatic progression while on abiraterone acetate or enzalutamide besides AR-V7 mutational status - EXCAAPE [online]. Stand: 17.10.2016. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001888-36-ES [Zugriff: 16.03.2020]. 2016.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(231)	9785-CL-0011	ClinicalTrials.gov: NCT01650194	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01650194. A Study to Determine Safety and Tolerability of Enzalutamide (MDV3100) in Combination With Abiraterone Acetate in Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 05.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650194 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(232)		ICTRP: NCT01650194	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01650194. A Phase 2 Study Determining Safety and Tolerability of Enzalutamide (Formerly MDV3100) in Combination With Abiraterone Acetate in Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650194 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(233)	9785-CL-0401	ClinicalTrials.gov: NCT01606982	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01606982. Provide Expanded Access to MDV3100 and Monitor Its Safety in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 17.02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606982 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(234)		ICTRP: NCT01606982	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01606982. A Multicenter, Single-arm, Open Label Treatment Protocol to Provide Expanded Access to MDV3100 and Monitor Its Safety in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606982 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(235)	MDV3100-08	ClinicalTrials.gov: NCT01597193	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01597193. Safety Study of Enzalutamide (MDV3100) in Patients With Incurable Breast Cancer [online]. Stand: 08.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597193 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(236)		ICTRP: NCT01597193	Pfizer. ICTRP: NCT01597193. A PHASE 1 OPEN-LABEL, DOSE ESCALATION STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF ENZALUTAMIDE (FORMERLY MDV3100) IN PATIENTS WITH INCURABLE BREAST CANCER [online]. Stand: 20.05.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597193 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(237)	MDV3100-06	ClinicalTrials.gov: NCT01565928	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01565928. Safety and Tolerability Study of MDV3100 in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 22.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565928 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(238)		ICTRP: NCT01565928	Pfizer. ICTRP: NCT01565928. A Phase 1b, Open-label, Safety And Tolerability Study Of Oral Mdv3100 In Combination With Docetaxel In Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 05.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565928 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(239)	9785-CL-0121	ClinicalTrials.gov: NCT01534052	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01534052. A Study to Assess the Safety of Continued Administration of MDV3100 in Subjects With Prostate Cancer Who Showed Benefit From Prior Exposure to MDV3100 [online]. Stand: 04.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534052 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(240)		ICTRP: NCT01534052	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT01534052. A Phase 2 Open-label Extension Study to Assess the Safety of Continued Administration of MDV3100 in Subjects With Prostate Cancer Who Showed Benefit From Prior Exposure to MDV3100 [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534052 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(241)	150124	ClinicalTrials.gov: NCT02430480	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT02430480. Using Multiparametric MRI to Evaluate Intraprostatic Tumor Responses and Androgen Resistance Patterns in Newly Diagnosed Prostate Cancer [online]. Stand: 29.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430480 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(242)		ICTRP: NCT02430480	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT02430480. Neoadjuvant Androgen Deprivation and Enzalutamide: Using Multiparametric MRI to Evaluate Intraprostatic Tumor Responses and Androgen Resistance Patterns in Newly Diagnosed Prostate Cancer [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430480 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(243)	PAM4983g	ClinicalTrials.gov: NCT01362374	Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01362374. Safety and Clinical Pharmacology of GDC-0068 in Combination With Docetaxel, Fluoropyrimidine Plus Oxaliplatin, Paclitaxel, or Enzalutamide in Participants With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 20.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362374 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(244)		ICTRP: NCT01362374	Genentech, Inc. ICTRP: NCT01362374. A Phase Ib, Open-label, Dose-escalation Study of the Safety and Pharmacology of Ipatasertib (GDC-0068) in Combination With Docetaxel, Fluoropyrimidine Plus Oxaliplatin, Paclitaxel, or Enzalutamide in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362374 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(245)	9785-CL-0321	ClinicalTrials.gov: NCT01302041	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01302041. A Study to Test if Enzalutamide is Effective and Safe in Prostate Cancer Patients Who Have Never Had Hormone Therapy [online]. Stand: 02.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302041 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(246)		EU Clinical Trials Register: 2010-021287-16	Astellas Pharma Europe B.V. EU Clinical Trials Register: 2010-021287-16. A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021287-16 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(247)		ICTRP: NCT01302041	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT01302041. A Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide (MDV3100) in Patients With Hormone-naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 09.10.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302041 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(248)		ICTRP: DRKS00003998	Astellas Pharma Inc. ICTRP: DRKS00003998. A Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Safety Study of MDV3100 in Patients With Hormone-naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003998 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(249)		ICTRP: EUCTR2010-021287-16-BE	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: EUCTR2010-021287-16-BE. A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer [online]. Stand: 03.07.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021287-16-BE [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(250)	9785-CL-0111	ClinicalTrials.gov: NCT01284920	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01284920. A Study of MDV3100 to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 14.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284920 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(251)		ICTRP: NCT01284920	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT01284920. A Phase I/II, Open-Label, Uncontrolled, Dose-Escalation Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 26.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01284920 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(252)	3475-199 (KEYNOTE-199)	ClinicalTrials.gov: NCT02787005	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT02787005. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)(MK-3475-199/KEYNOTE-199) [online]. Stand: 03.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787005 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(253)		EU Clinical Trials Register: 2015-003644-40	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2015-003644-40. Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated with Chemotherapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003644-40 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(254)		ICTRP: NCT02787005	Merck Sharp & Dohme Corp. ICTRP: NCT02787005. Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199) [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787005 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(255)	CRPC-MDA-1	ClinicalTrials.gov: NCT01091103	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01091103. Determine Effect of Enzalutamide (MDV3100) on the Androgen Signaling Pathway in Correlation With the Anti-tumor Effects of Enzalutamide [online]. Stand: 23.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091103 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(256)		ICTRP: NCT01091103	Pfizer. ICTRP: NCT01091103. A Study Of Continuous Oral Dosing Of A Novel Antiandrogen Mdv3100, In Castration-resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients Evaluating The Tumor Micro-enviroment [online]. Stand: 05.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01091103 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(257)	S-3100-1-01	ClinicalTrials.gov: NCT00510718	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00510718. A Phase 1 Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer [online]. Stand: 03.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510718 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(258)		ICTRP: NCT00510718	Pfizer. ICTRP: NCT00510718. A Phase 1, Open-label, Dose-escalation Safety And Pharmacokinetic Study Of Mdv3100 In Patients With Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 05.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00510718 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(259)	MDV3800-06 (TALAPRO 1)	ClinicalTrials.gov: NCT03148795	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03148795. A Study of Talazoparib in Men With DNA Repair Defects and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 29.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148795 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(260)		EU Clinical Trials Register: 2016-002036-32	Medivation, Inc. a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-002036-32. TALAPRO 1: A Phase 2, Open Label, Response Rate Study of Talazoparib in Men with DNA Repair Defects and Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Previously Received Taxane Based Chemotherapy and Progressed on at Least 1 Novel Hormonal Agent (Enzalutamide and/or Abiraterone Acetate/Prednisone) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002036-32 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(261)		ICTRP: NCT03148795	Pfizer. ICTRP: NCT03148795. TALAPRO-1: A PHASE 2, OPEN-LABEL, RESPONSE RATE STUDY OF TALAZOPARIB IN MEN WITH DNA REPAIR DEFECTS AND METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER WHO PREVIOUSLY RECEIVED TAXANE-BASED CHEMOTHERAPY AND PROGRESSED ON AT LEAST 1 NOVEL HORMONAL AGENT (ENZALUTAMIDE AND/OR ABIRATERONE ACETATE/PREDNISONE) [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03148795 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(262)	MDV3800-06 (TALAPRO 1) (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2016-002036-32-DE	Medivation, Inc. a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2016-002036-32-DE. TALAPRO 1: A PHASE 2, OPEN LABEL, RESPONSE RATE STUDY OF TALAZOPARIB IN MEN WITH DNA REPAIR DEFECTS AND METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER WHO PREVIOUSLY RECEIVED TAXANE BASED CHEMOTHERAPY AND PROGRESSED ON AT LEAST 1 NOVEL HORMONAL AGENT (ENZALUTAMIDE AND/OR ABIRATERONE ACETATE/PREDNISONE) [online]. Stand: 28.02.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002036-32-DE [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(263)	3475-365 (KEYNOTE-365)	ClinicalTrials.gov: NCT02861573	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT02861573. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MK-3475-365/KEYNOTE-365) [online]. Stand: 30.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861573 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(264)		EU Clinical Trials Register: 2016-002312-41	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-002312-41. Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002312-41 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(265)		ICTRP: NCT02861573	Merck Sharp & Dohme Corp. ICTRP: NCT02861573. Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365) [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02861573 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(266)	CIC1421-17-08 (ARBITRAGE)	ClinicalTrials.gov: NCT03243604	Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere. ClinicalTrials.gov: NCT03243604. cARdiotoxicity Profile of aBIraTeRone in prostAte Cancer : a pharmacoviGilancE Study (ARBITRAGE) [online]. Stand: 18.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243604 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(267)	CCS1477-01	ClinicalTrials.gov: NCT03568656	CellCentric Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT03568656. Study to Evaluate CCS1477 in Advanced Tumours [online]. Stand: 03.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568656 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(268)		ICTRP: NCT03568656	CellCentric Ltd. ICTRP: NCT03568656. An Open-label Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCS1477 as Monotherapy and in Combination, in Patients With Advanced Solid/Metastatic Tumours. [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568656 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(269)	19863	ClinicalTrials.gov: NCT03419442	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT03419442. Multi-academic Center Study of Xofigo Patients [online]. Stand: 20.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419442 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(270)	UGUP-17050	ClinicalTrials.gov: NCT03275857	University of Rochester. ClinicalTrials.gov: NCT03275857. Cisplatin in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275857 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(271)		ICTRP: NCT03275857	University of Rochester. ICTRP: NCT03275857. A Pilot Study of Cisplatin in Castration Resistant Prostate Cancer That is Becoming Refractory to Enzalutamide [online]. Stand: 14.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275857 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(272)	J1812 (COMBAT-CRPC)	ClinicalTrials.gov: NCT03554317	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT03554317. COMbination of Bipolar Androgen Therapy and Nivolumab (COMBAT-CRPC) [online]. Stand: 31.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554317 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(273)	17-5196 (TRANCE)	ClinicalTrials.gov: NCT03432949	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT03432949. Radium-223 Combined With Dexamethasone as First-line Therapy in Patients With M+CRPC (TRANCE) [online]. Stand: 13.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(274)	4P-15-4	ClinicalTrials.gov: NCT02853097	University of Southern California. ClinicalTrials.gov: NCT02853097. Cell-Free DNA and RNA in Blood fromMetastatic Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 24.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853097 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(275)	Pro00056936	ClinicalTrials.gov: NCT02269982	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02269982. Prospective CiRculating prOstate Cancer Predictors in HighEr Risk mCRPC studY (PROPHECY) [online]. Stand: 10.06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269982 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(276)	15-9075 (TOPCOP)	ClinicalTrials.gov: NCT02512185	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT02512185. Towards Optimal Prescription of Chemotherapy in Prostate Cancer (TOPCOP) [online]. Stand: 25.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512185 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(277)	ECT2015-004	ClinicalTrials.gov: NCT03236688	Exosome Diagnostics, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03236688. Detection of ARv7 in the Plasma of Men With Advanced Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (MCRP) [online]. Stand: 15.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236688 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(278)	PSMA ADC 2301	ClinicalTrials.gov: NCT01695044	Progenics Pharmaceuticals, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01695044. A Study of PSMA ADC in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 24.03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(279)	GCO 16-1593	ClinicalTrials.gov: NCT02903160	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. ClinicalTrials.gov: NCT02903160. Prostate Cancer Intensive, Non-Cross Reactive Therapy (PRINT) for Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 09.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903160 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(280)		ICTRP: NCT02903160	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. ICTRP: NCT02903160. Clinical Trial of a Rapidly Cycling, Non-Cross Reactive Regimen of Approved Therapeutic Agents to Treat Prostate Cancer [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903160 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(281)	COG-PRO	ClinicalTrials.gov: NCT02907372	Centre Francois Baclesse. ClinicalTrials.gov: NCT02907372. Impact of New Generation Hormono-therapy on Cognitive Functions in Elderly Patients Treated for a Metastatic Prostate Cancer (COG-PRO) [online]. Stand: 19.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907372 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(282)		EU Clinical Trials Register: 2016-001248-20	Centre François Baclesse. EU Clinical Trials Register: 2016-001248-20. Impact of new generation hormono-therapy on cognitive functions in elderly patients treated for a metastatic prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001248-20 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(283)		ICTRP: NCT02907372	Centre Francois Baclesse. ICTRP: NCT02907372. Impact of New Generation Hormono-therapy on Cognitive Functions in Elderly Patients Treated for a Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 29.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02907372 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(284)	SP015	ClinicalTrials.gov: NCT03514836	Sotio a.s. ClinicalTrials.gov: NCT03514836. A Phase I/II, Safety Clinical Trial of DCVAC/PCa and ONCOS-102 in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514836 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(285)	J15232	ClinicalTrials.gov: NCT02856100	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02856100. Comparison of PSMA-based 18F-DCFPyL PET/CT to Conventional Imaging in the Evaluation of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 23.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856100 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(286)	NL58639.056.16 (CABA-V7)	ClinicalTrials.gov: NCT03050866	Erasmus Medical Center. ClinicalTrials.gov: NCT03050866. Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive Circulating Tumor Cells (CTCs) (CABA-V7) [online]. Stand: 05.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050866 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(287)		EU Clinical Trials Register: 2016-002993-11	Erasmus MC Cancer Institute. EU Clinical Trials Register: 2016-002993-11. A single arm phase 2 multicenter study determining the response to Cabazitaxel in metastatic prostate cancer (mCRPC) patients with AR-V7 positive circulating tumor cells (CTCs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002993-11 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(288)	NL55865.078.15 (CARVE)	ClinicalTrials.gov: NCT02621190	Erasmus Medical Center. ClinicalTrials.gov: NCT02621190. Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive CTCs (CARVE) [online]. Stand: 17.08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621190 [Zugriff: 16.03.2020]. 2016.
(289)	GT0918-US-1001	ClinicalTrials.gov: NCT02826772	Suzhou Kintor Pharmaceutical Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02826772. Safety, Tolerability, and PK of GT0918 (Proxalutamide) in Subjects With Metastatic Castrate Prostate Cancer [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826772 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(290)	EC/2017/1099	ClinicalTrials.gov: NCT03526562	University Hospital, Ghent. ClinicalTrials.gov: NCT03526562. Exercise Prescription Dose for Castration Resistance Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 16.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526562 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(291)	EPI-506-CS-0001	ClinicalTrials.gov: NCT02606123	ESSA Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: NCT02606123. Safety and Anti-Tumor Study of Oral EPI-506 for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606123 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(292)		EU Clinical Trials Register: 2015-004764-10	Essa Pharmaceuticals Corp. EU Clinical Trials Register: 2015-004764-10. A Phase 1/2 Open-label Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of Oral EPI-506 in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004764-10 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(293)	125519	ClinicalTrials.gov: NCT02432001	University of California, San Francisco. ClinicalTrials.gov: NCT02432001. Radiologically Guided Biopsies of mCRPC [online]. Stand: 22.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432001 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(294)	145515	ClinicalTrials.gov: NCT02494921	Rahul Aggarwal. ClinicalTrials.gov: NCT02494921. LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC [online]. Stand: 14.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(295)	LCCC 1231	ClinicalTrials.gov: NCT02008058	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02008058. Observational Longitudinal Study of Pain in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 16.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008058 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(296)	EC1169-01	ClinicalTrials.gov: NCT02202447	Endocyte. ClinicalTrials.gov: NCT02202447. Phase 1 of EC1169 In Patients With Recurrent MCRPC [online]. Stand: 07.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202447 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(297)	13-143	ClinicalTrials.gov: NCT02091531	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02091531. Dual mTOR Inhibitor MLN0128 in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients [online]. Stand: 21.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091531 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(298)	INO-VT-464-CL-001 VMT-VT-464-CL-001	ClinicalTrials.gov: NCT02012920	Innocrin Pharmaceutical. ClinicalTrials.gov: NCT02012920. A Study to Evaluate Oral VT-464 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012920 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(299)		EU Clinical Trials Register: 2011-004103-20	Innocrin Pharmaceuticals, Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004103-20. A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004103-20 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(300)	18695	ClinicalTrials.gov: NCT02729103	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT02729103. Treatment Patterns in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 25.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729103 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(301)	CR108476	ClinicalTrials.gov: NCT03551782	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT03551782. A Study of Cetrelimab (JNJ-63723283), a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 28.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551782 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(302)	Pro00063296	ClinicalTrials.gov: NCT02456571	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02456571. CTC Immune Checkpoint [online]. Stand: 09.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456571 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(303)	OCOG-2016-MISTER (MISTER)	ClinicalTrials.gov: NCT02813226	Ontario Clinical Oncology Group (OCOG). ClinicalTrials.gov: NCT02813226. Assessment of New Molecular Imaging Strategies for Prostate Cancer (MISTER) [online]. Stand: 12.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813226 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(304)	PROREPAIR-B CNIO-CP-2013-02-B	ClinicalTrials.gov: NCT03075735	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas Carlos III. ClinicalTrials.gov: NCT03075735. Prospective Multicentre Cohort Study PROREPAIR-B (mCRPC) [online]. Stand: 04.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075735 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(305)	17550 (PARABO)	ClinicalTrials.gov: NCT02398526	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT02398526. Pain Evaluation in Radium-223 Treated Castration Resistant Prostate Cancer Patients With Bone Metastases (PARABO) [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398526 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(306)	XL184-021	ClinicalTrials.gov: NCT03170960	Exelixis. ClinicalTrials.gov: NCT03170960. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(307)	IRST185.02	ClinicalTrials.gov: NCT02920229	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori. ClinicalTrials.gov: NCT02920229. 68Ga-PSMA HBED-PET/CT in the Evaluation of the Biochemical Relapse in Patients With a History of Prostate Cancer Radically Treated (GaPSMA) [online]. Stand: 24.12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920229 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(308)		EU Clinical Trials Register: 2015-003397-33	ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (IRST) S.R.L. IRCCS. EU Clinical Trials Register: 2015-003397-33. 68Ga-PSMA HBED-PET/CT in the evaluation of the biochemical relapse in patients with a history of prostate cancer radically treated [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003397-33 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(309)	009684QM	EU Clinical Trials Register: 2014-002001-37	Queen Mary University London. EU Clinical Trials Register: 2014-002001-37. Phase II window of opportunity study of short term preoperative treatment with enzalutamide (alone or in combination with exemestane) in patients with primary breast cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002001-37 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(310)		ICTRP: EUCTR2014-002001-37-GB	Queen Mary University London. ICTRP: EUCTR2014-002001-37-GB. Phase II window of opportunity study of short term preoperative treatment with enzalutamide (alone or in combination with exemestane) in patients with primary breast cancer. - ARB v1.0 [online]. Stand: 17.08.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002001-37-GB [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(311)	FuTuRe	EU Clinical Trials Register: 2012-005431-86	University Medical Center Groningen. EU Clinical Trials Register: 2012-005431-86. Evaluation of 18F-FDHT PET/CT as an early treatment response marker in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer to be treated with enzalutamide. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005431-86 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(312)		ICTRP: NTR4086	University Medical Center Groningen. ICTRP: NTR4086. Evaluation of 18F-FDHT PET/CT as a predictor of response in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer to be treated with enzalutamide. [online]. Stand: 10.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4086 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(313)		ICTRP: EUCTR2012-005431-86-NL	University Medical Center Groningen. ICTRP: EUCTR2012-005431-86-NL. Evaluation of 18F-FDHT PET/CT as an early treatment response marker in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer to be treated with enzalutamide. - 18F-FDHT PET/CT as an early Treatment Response marker [online]. Stand: 10.03.2014. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005431-86-NL [Zugriff: 16.03.2020]. 2014.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(314)	GETHI-2016-01	EU Clinical Trials Register: 2015-004469-10	Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI). EU Clinical Trials Register: 2015-004469-10. Open label phase II clinical trial of enzalutamide in metastatic or advanced non-resectable granulosa cell ovarian tumors. GreKo III study [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004469-10 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(315)		ICTRP: EUCTR2015-004469-10-ES	Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI). ICTRP: EUCTR2015-004469-10-ES. Open label phase II clinical trial of enzalutamide in metastatic or advanced non-resectable granulosa cell ovarian tumors. GreKo III study. - GREKO III [online]. Stand: 05.06.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004469-10-ES [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(316)	UMCN-AKF-14.17 (ILUMINATE)	EU Clinical Trials Register: 2015-000860-32	Radboud University Medical Center. EU Clinical Trials Register: 2015-000860-32. Personalizing enzalutamide (Xtandi®) therapy by understanding the relation between the decrease in the expression profile of a panel of preselected microRNAs, tumor related mRNAs and treatment response in patients with mCRPC (ILUMINATE) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000860-32 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(317)		ICTRP: EUCTR2015-000860-32-NL	Radboud University Medical Center. ICTRP: EUCTR2015-000860-32-NL. Personalizing enzalutamide (Xtandi®) therapy by understanding the relation between the decrease in the expression profile of a panel of preselected microRNAs, tumor related mRNAs and treatment response in patients with mCRPC (ILUMINATE) - ILUMINATE [online]. Stand: 13.02.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000860-32-NL [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(318)	ICT	EU Clinical Trials Register: 2014-005341-44	Medical University of Graz. EU Clinical Trials Register: 2014-005341-44. Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(319)	SP015	EU Clinical Trials Register: 2015-004314-15	SOTIO a.s. EU Clinical Trials Register: 2015-004314-15. A phase I/II, single-arm clinical trial to evaluate the safety and immune activation of the combination of DCVAC/PCa, an active cellular immunotherapy, and ONCOS-102, an immune-priming adenovirus, in men with advanced metastatic castration-resistant prostate cancer. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004314-15 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(320)	EUCTR2016-000869-23 (BARCODE 2)	EU Clinical Trials Register: 2016-000869-23	The Institute of Cancer Research. EU Clinical Trials Register: 2016-000869-23. Targeting cancer care with the use of genetic profiling [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000869-23 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(321)	3124001	EU Clinical Trials Register: 2017-002534-23	Orion Corporation Orion Pharma. EU Clinical Trials Register: 2017-002534-23. Safety and Pharmacokinetics of Odm-208 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002534-23 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(322)	SMR-3165	EU Clinical Trials Register: 2017-003549-72	Oncology Venture Aps. EU Clinical Trials Register: 2017-003549-72. Phase II study of Irofulven in AR-targeted and Docetaxel-Pretreated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients, who have a Drug Response Predictor (DRP™) indicating a high likelihood of response to Irofulven [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003549-72 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(323)	CFG920X2101	EU Clinical Trials Register: 2012-001961-33	Novartis Farmacéutica, S.A. EU Clinical Trials Register: 2012-001961-33. A phase I/II, multicenter, open-label dose finding study of oral CFG920 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001961-33 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(324)	M17DOC	EU Clinical Trials Register: 2016-005056-13	Modra Pharmaceuticals B.V. EU Clinical Trials Register: 2016-005056-13. M17DOC: Multicenter safety, feasibility and pharmacokinetic phase I trial of ModraDoc006/r in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005056-13 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(325)	64091742PCR2002	EU Clinical Trials Register: 2017-003552-23	Janssen-Cilag International NV. EU Clinical Trials Register: 2017-003552-23. A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(326)	64091742PCR2001	EU Clinical Trials Register: 2016-002057-38	Janssen-Cilag International N.V. EU Clinical Trials Register: 2016-002057-38. A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(327)	CO-338-052 (TRITON2)	EU Clinical Trials Register: 2016-003162-13	Clovis Oncology, Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-003162-13. TRITON2: A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Rucaparib in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003162-13 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(328)	INCB57643-101	EU Clinical Trials Register: 2017-002641-29	Incyte Corporation. EU Clinical Trials Register: 2017-002641-29. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002641-29 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(329)	A206T-G01-001	EU Clinical Trials Register: 2017-004034-29	Advanced Accelerator Applications International SA. EU Clinical Trials Register: 2017-004034-29. A Phase I/II open-label, multi-center, dose-escalation study of safety, tolerability, pharmacokinetics, dosimetry, and response to repeat dosing of 177Lu-PSMA-R2 radio-ligand therapy in patients with prostate specific membrane antigen (PSMA) positive (68Ga-PSMA-R2) progressive metastatic castration-resistant prostate cancer, following previous systemic treatment. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004034-29 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(330)	BET115521	EU Clinical Trials Register: 2014-004982-25	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. EU Clinical Trials Register: 2014-004982-25. A phase I/II open-label, dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical activity of GSK525762 in subjects with NUT midline carcinoma (NMC) and other cancers [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004982-25 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(331)	JPRN-UMIN000030652	ICTRP: JPRN-UMIN000030652	Department of Urology, Gunma University Graduate School of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000030652. Clinical study on oncological outocomes of enzalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer:multi-institutional, retrospective observational study [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030652 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(332)	32858	ICTRP: ISRCTN13103155	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. ICTRP: ISRCTN13103155. A phase Ib/IIa clinical trial to combine the CSF1 receptor inhibitor pexidartinib with the androgen receptor antagonist enzalutamide in metastatic castration resistant prostate cancer [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13103155 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(333)	JPRN-UMIN000026520	ICTRP: JPRN-UMIN000026520	Urology department of Tsukuba University Hospital. ICTRP: JPRN-UMIN000026520. The efficacy and safety of enzalutamide in patients with non-muscle invasive bladder cancer [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026520 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(334)	JPRN-UMIN000023627	ICTRP: JPRN-UMIN000023627	Kumamoto University. ICTRP: JPRN-UMIN000023627. The efficacy and safety of enzalutamide for castrate-resistant prostate cancer patient showing disease progression after or during chemotherapy including docetaxel. [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023627 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(335)	JPRN-UMIN000019267	ICTRP: JPRN-UMIN000019267	Keio University School of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000019267. The analysis of CTC in CRPC patients [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019267 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(336)	JPRN-UMIN000019325	ICTRP: JPRN-UMIN000019325	Department of Urology Uonuma Institute of Community Medicine Niigata University Medical and Dental Hospital. ICTRP: JPRN-UMIN000019325. Enzalutamide treatment sensitivity recovery effect of docetaxel treatment after relapse of enzalutamide treatment for castration-resistant prostate cancer patients [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019325 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(337)	JPRN-UMIN000019493	ICTRP: JPRN-UMIN000019493	Aichi cancer center hospital. ICTRP: JPRN-UMIN000019493. The impact of serum testosterone level as prognosis factor for CRPC with enzalutamide or Abraterone [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019493 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(338)	JPRN-UMIN000019277	ICTRP: JPRN-UMIN000019277	Kyoto University. ICTRP: JPRN-UMIN000019277. Evaluation of the mechanisms for castration-resistance using CRPC tissues to predict the efficacy of Enzalutamide [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019277 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(339)	NL51749.078.14 (Cabenza-study)	ICTRP: NTR5164	Erasmus University Medical Center, Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands. ICTRP: NTR5164. Pharmacokinetic study of enzalutamide and cabazitaxel combination therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) patients [online]. Stand: 10.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5164 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(340)	JPRN-UMIN000015996	ICTRP: JPRN-UMIN000015996	Keio University School of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000015996. Investigation of clinical efficacy of Enzalutamide and its predictive factors in CRPC patients [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015996 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(341)	JPRN-UMIN000014702	ICTRP: JPRN-UMIN000014702	CRPC-TRG: castration resistant prostate cancer treatment research group. ICTRP: JPRN-UMIN000014702. Clinical study of enzalutamide on castration resistant prostate cancer [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014702 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(342)	JPRN-UMIN000027619	ICTRP: JPRN-UMIN000027619	Hirosaki University School of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000027619. Relationship between QoL and systemic chemotherapy in urological cancers [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027619 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(343)	15559	ClinicalTrials.gov: NCT02911467	University of California, San Francisco. ClinicalTrials.gov: NCT02911467. Magnetic Resonance (MR) Imaging With Hyperpolarized Pyruvate (HP) (13C) in Castration-Resistant Prostate Cancer (MR) [online]. Stand: 13.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911467 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(344)	eFT508-0009	ClinicalTrials.gov: CT03690141	Effector Therapeutics. ClinicalTrials.gov: NCT03690141. An Open-label Study Examining the Effect of Tomivosertib (eFT508) in Patients With Advanced Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 05.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690141 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(345)	C3881001	ClinicalTrials.gov: NCT03685591	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03685591. PF-06952229 Treatment in Adult Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 10.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685591 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(346)		ICTRP: NCT03685591	Pfizer. ICTRP: NCT03685591. A PHASE 1 DOSE ESCALATION STUDY EVALUATING SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF PF-06952229 IN ADULT PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS [online]. Stand: 03.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685591 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(347)	9785-CL-0018	ClinicalTrials.gov: NCT04094519	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT04094519. A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Enzalutamide on the Pharmacokinetics of Substrates of P-glycoprotein (Digoxin) and Breast Cancer Resistant Protein (Rosuvastatin) in Male Subjects With Prostate Cancer [online]. Stand: 25.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094519 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(348)		ICTRP: NCT04094519	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT04094519. A Phase 1 Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Enzalutamide on the Pharmacokinetics of Substrates of P-glycoprotein (Digoxin) and Breast Cancer Resistant Protein (Rosuvastatin) in Male Subjects With Prostate Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094519 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(349)	D8730C00001	ClinicalTrials.gov: NCT02740985	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT02740985. A Phase 1 Clinical Study of AZD4635 in Patients With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 02.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740985 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(350)		ICTRP: NCT02740985	AstraZeneca. ICTRP: NCT02740985. A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-Tumor Activity of Ascending Doses of AZD4635 Both as Monotherapy and in Combination in Patients With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740985 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(351)	D3618C00002	ClinicalTrials.gov: NCT04087174	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT04087174. A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 25.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04087174 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(352)		ICTRP: NCT04087174	AstraZeneca. ICTRP: NCT04087174. A Phase I, Open-label, Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04087174 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(353)	20526 (PHENIX)	ClinicalTrials.gov: NCT03896984	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT03896984. Descriptive Analysis of Clinical Outcomes in Patients With Prostate Gland Cancer, Which Spreads to Other Parts of the Body, Who Were Treated First With Novel Anti-hormone Therapy Followed by a Second Line Treatment With Novel Anti-Hormone Therapy or RadIum-223 (Xofigo). (PHENIX) [online]. Stand: 06.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896984 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(354)		ICTRP: NCT03896984	Bayer. ICTRP: NCT03896984. DescriPtive Analysis of Real-world Clinical Outcomes of Second Line (2L) Novel Anti-HormonE Therapy (NAH) or RadIum-223 (Xofigo) in Patients With Metastatic Castration Resistance Prostate Cancer (mCRPC) After First Line (1L) NAH Therapy [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896984 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(355)	EnzAdapt	ICTRP: ACTRN12619000567123	Calvary Mater Newcastle. ICTRP: ACTRN12619000567123. EnzAdapt: Feasibility, acceptability and safety of adaptive dosing of enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000567123 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(356)	CTRIAL-IE 17-17	ClinicalTrials.gov: NCT03869762	Cancer Trials Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT03869762. Denosumab in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer and Bone Metastases. (DICE) [online]. Stand: 05.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869762 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(357)		ICTRP: NCT03869762	Cancer Trials Ireland. ICTRP: NCT03869762. A Phase II Study of Denosumab in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer and Bone Metastases. [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03869762 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(358)	ACTRN12617000965303	ICTRP: ACTRN12617000965303	Chris O'Brien Lifehouse. ICTRP: ACTRN12617000965303. Effect of Statins on a Prognostic Plasma Lipid Signature in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000965303 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(359)	CO-338-107 (RAMP)	ClinicalTrials.gov: NCT04179396	Clovis Oncology, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT04179396. Study of Oral Rucaparib With Other Anticancer Agents in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients (RAMP) (RAMP) [online]. Stand: 28.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179396 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(360)		ICTRP: NCT04179396	Clovis Oncology, Inc. ICTRP: NCT04179396. A Phase 1b, Open-label, Parallel Arm Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Oral Rucaparib in Combination With Other Anticancer Agents in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179396 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(361)	EZH-1101	ClinicalTrials.gov: NCT04179864	Epizyme, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT04179864. A Phase 1b/2 Open-Label Study in Chemotherapy Naive Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 28.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179864 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(362)		ICTRP: NCT04179864	Epizyme, Inc. ICTRP: NCT04179864. A Phase 1b/2 Open-Label Study Evaluating Tazemetostat in Combination With Enzalutamide or Abiraterone/Prednisone in Chemotherapy Naive Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179864 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(363)	ENHA01	ICTRP: ACTRN12619000720112	GenesisCare. ICTRP: ACTRN12619000720112. Exploring the role of androgen receptor blockade in increasing the expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) and enhancing 68Ga-PSMA-11-PET/CT imaging in patients with metastatic prostate cancer [online]. Stand: 16.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000720112 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(364)	GWCC 1000	ClinicalTrials.gov: NCT03829930	George Washington University. ClinicalTrials.gov: NCT03829930. Combination of Entinostat and Enzalutamide in Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 08.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829930 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(365)		ICTRP: NCT03829930	George Washington University. ICTRP: NCT03829930. A Phase I Study of Entinostat in Combination With Enzalutamide for Treatment of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829930 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(366)	CIC1421-20-02 (VENDY)	ClinicalTrials.gov: NCT04290611	Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere. ClinicalTrials.gov: NCT04290611. a Vigibase Pharmacovigilance Study of ENzalutamide Drug-induced neurotoxicitY (VENDY) [online]. Stand: 02.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04290611 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(367)		ICTRP: NCT04290611	Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere. ICTRP: NCT04290611. Monitoring the Neurological Toxicity of Enzalumatide Through VigiBase, a Pharmacovigilance Study [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04290611 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(368)	JPRN-jRCTs051180140	ICTRP: JPRN-jRCTs051180140	Inoue Takahiro. ICTRP: JPRN-jRCTs051180140. Identification of factors predicting response to enzalutamide using tissues of castration-resistant prostate cancer. - Identification of factors predicting response to enzalutamide using tissues of castration-resistant prostate cancer. [online]. Stand: 25.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180140 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(369)	NP 1082/17	ClinicalTrials.gov: NCT03700099	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo. ClinicalTrials.gov: NCT03700099. Biomarker Analysis of Castration-resistant Prostate Cancer Undergoing Treatment With Docetaxel Followed by Enzalutamide [online]. Stand: 09.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700099 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(370)		ICTRP: NCT03700099	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo. ICTRP: NCT03700099. Prospective Biomarker Analysis of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Undergoing Sequential Treatment With Docetaxel and Enzalutamide [online]. Stand: 22.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03700099 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(371)	CR108675	ClinicalTrials.gov: NCT04034095	Janssen Pharmaceutical K. K. ClinicalTrials.gov: NCT04034095. A Registry Study to Observe Clinical Outcomes of Participants With High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer in Japan [online]. Stand: 06.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034095 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(372)		ICTRP: NCT04034095	Janssen Pharmaceutical K.K. ICTRP: NCT04034095. The Registry to Observe Clinical Outcomes of Patients With High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer in Japan [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034095 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(373)	2018-1236	ClinicalTrials.gov: NCT03770455	Jodi Layton, MD. ClinicalTrials.gov: NCT03770455. Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC [online]. Stand: 29.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(374)		ICTRP: NCT03770455	Jodi Layton, MD. ICTRP: NCT03770455. PDL-1 Inhibition With Avelumab and Concurrent Second-generation ADT in African Americans With Castrate-resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 11.02.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770455 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(375)	MISP 58002	ClinicalTrials.gov: NCT04116775	Julie Graff, MD. ClinicalTrials.gov: NCT04116775. Fecal Microbiota Transplant and Pembrolizumab for Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116775 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(376)		ICTRP: NCT04116775	Julie Graff, MD. ICTRP: NCT04116775. A Phase II Single Arm Study of Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Whose Cancer Has Not Responded to Enzalutamide + Pembrolizumab [online]. Stand: 18.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116775 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(377)	18702	ClinicalTrials.gov: NCT03821246	Lawrence Fong. ClinicalTrials.gov: NCT03821246. Neoadjuvant Atezolizumab With or Without Enzalutamide in Localized Prostate Cancer Given Before Radical Prostatectomy [online]. Stand: 20.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03821246 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(378)		ICTRP: NCT03821246	Lawrence Fong. ICTRP: NCT03821246. An Open-Label Multi-Center Phase II Study of Neoadjuvant Atezolizumab-Based Combination Therapy in Men With Localized Prostate Cancer Prior to Radical Prostatectomy [online]. Stand: 25.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03821246 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(379)	15235	ClinicalTrials.gov: NCT03753243	Mark Garzotto, MD. ClinicalTrials.gov: NCT03753243. Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Androgen Axis Blockade Prior to Prostatectomy for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 30.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753243 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(380)		ICTRP: NCT03753243	Mark Garzotto, MD. ICTRP: NCT03753243. Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Intensive Androgen Axis Blockade Prior to Prostatectomy for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 09.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03753243 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(381)	Pro00095537	ClinicalTrials.gov: NCT04207255	Medical University of South Carolina. ClinicalTrials.gov: NCT04207255. Addition of Opaganib to Androgen Antagonists in Patients With mCRPC [online]. Stand: 10.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207255 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(382)		ICTRP: NCT04207255	Medical University of South Carolina. ICTRP: NCT04207255. A Phase II Study of the Addition of Opaganib to Androgen Antagonists in Patients With Prostate Cancer Progression on Enzalutamide or Abiraterone [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04207255 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(383)	190062	ClinicalTrials.gov: NCT03860987	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT03860987. Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Combined With Enzalutamide and Abiraterone Using Multiparametric MRI and 18FDCFPyL PET/CT in Newly Diagnosed Prostate Cancer [online]. Stand: 04.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860987 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(384)		ICTRP: NCT03860987	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT03860987. A Phase II Study of Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Combined With Enzalutamide and Abiraterone Using Multiparametric MRI and 18F-DCFPyL-PET/CT in Newly Diagnosed Prostate Cancer [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03860987 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(385)	NL8327	ICTRP: NL8327	NN. ICTRP: NL8327. Prognostic value of ALP and PSA flare In patients with CRPC who are treated with docetaxel, cabazitaxel, abiraterone or enzalutamide. [online]. Stand: 10.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8327 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(386)	STUDY00015588	ClinicalTrials.gov: NCT03878524	OHSU Knight Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT03878524. A Personalized Medicine Study for Patients With Advanced Cancer of the Breast, Prostate, Pancreas or Those With Refractory Acute Myelogenous Leukemia (SMMART) [online]. Stand: 13.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(387)		ICTRP: NCT03878524	OHSU Knight Cancer Institute. ICTRP: NCT03878524. Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial [online]. Stand: 25.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(388)	ORIC-101-02	ClinicalTrials.gov: NCT04033328	Oric Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: NCT04033328. Study of ORIC-101 in Combination With Enzalutamide [online]. Stand: 20.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033328 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(389)		ICTRP: NCT04033328	Oric Pharmaceuticals. ICTRP: NCT04033328. An Open-Label Phase 1b Study of ORIC-101 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide [online]. Stand: 02.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04033328 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(390)	B9991040	ClinicalTrials.gov: NCT04052204	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT04052204. Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 28.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(391)		EU Clinical Trials Register: 2019-001358-24	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2019-001358-24. A Phase 1b/2 Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Avelumab in Combination with Bempegaldesleukin (NKTR-214) with or without Talazoparib or Enzalutamide in Participants with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(392)		ICTRP: NCT04052204	Pfizer. ICTRP: NCT04052204. A Phase 1b/2 Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Avelumab in Combination With Bempegaldesleukin(NKTR-214) With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(393)	I 51317	ClinicalTrials.gov: NCT03709550	Roswell Park Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT03709550. Enzalutamide and Decitabine in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 31.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709550 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(394)		ICTRP: NCT03709550	Roswell Park Cancer Institute. ICTRP: NCT03709550. Phase Ib/II Study of Enzalutamide With Decitabine, a DNA Hypomethylating Agent, in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709550 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(395)	I 63418	ClinicalTrials.gov: NCT03751436	Roswell Park Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT03751436. Enzalutamide With Venetoclax in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 26.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751436 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(396)		ICTRP: NCT03751436	Roswell Park Cancer Institute. ICTRP: NCT03751436. Phase Ib/II Study of Enzalutamide With Venetoclax (ABT-199) in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751436 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(397)	CCR 5039 (ENZA-D)	ClinicalTrials.gov: NCT03920566	Royal Marsden NHS Foundation Trust. ClinicalTrials.gov: NCT03920566. The Effect of ENZAlutamide on the Anti-Xa Levels of Patients Receiving DOACs (ENZA-D) [online]. Stand: 22.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920566 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(398)		ICTRP: NCT03920566	Royal Marsden NHS Foundation Trust. ICTRP: NCT03920566. A Pilot Study To Investigate the Effect of ENZAlutamide on the Anti-Xa Levels of Patients Receiving Direct-acting Anticoagulants (DOACS) (ENZA-D) [online]. Stand: 29.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03920566 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(399)	HC-1119-02	ClinicalTrials.gov: NCT03778047	Sichuan Haisco Pharmaceutical Group Co., Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT03778047. A Study Evaluating Enzalutamide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Related Changes After Drug Switch [online]. Stand: 28.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778047 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(400)		ICTRP: NCT03778047	Sichuan Haisco Pharmaceutical Group Co., Ltd. ICTRP: NCT03778047. A Clinical Study for Evaluating Enzalutamide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Related Changes After Drug Switch in Chinese Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778047 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(401)	ARIANNA (SOLTI-1502)	ClinicalTrials.gov: NCT04142060	SOLTI Breast Cancer Research Group. ClinicalTrials.gov: NCT04142060. Targeting PAM50 Her2-Enriched Phenotype With Enzalutamide in Hormone Receptor-Positive/Her2-Negative Metastatic Breast Cancer (ARIANNA) [online]. Stand: 05.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142060 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(402)		EU Clinical Trials Register: 2019-002806-28	SOLTI. EU Clinical Trials Register: 2019-002806-28. Targeting the Pam50 Her2-Enriched Phenotype with Enzalutamide in Hormone Receptor-Positive/Her2-Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002806-28 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(403)		ICTRP: EUCTR2019-002806-28-ES	SOLTI. ICTRP: EUCTR2019-002806-28-ES. TARGETING THE PAM50 HER2-ENRICHED PHENOTYPE WITH ENZALUTAMIDE IN HORMONE RECEPTOR-POSITIVE/HER2-NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER - ARIANNA [online]. Stand: 10.12.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002806-28-ES [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(404)		ICTRP: NCT04142060	SOLTI Breast Cancer Research Group. ICTRP: NCT04142060. Targeting the PAM50 Her2-Enriched Phenotype With Enzalutamide in Hormone Receptor-Positive/Her2-Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04142060 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(405)	18-0821.cc	ClinicalTrials.gov: NCT03734653	University of Colorado, Denver. ClinicalTrials.gov: NCT03734653. Testosterone Therapy in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734653 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(406)		ICTRP: NCT03734653	University of Colorado, Denver. ICTRP: NCT03734653. Square Wave Testosterone Therapy in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734653 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(407)	UMCC 2017.055 (ARRO-CITO)	ClinicalTrials.gov: NCT03300505	University of Michigan Rogel Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT03300505. ARRx in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03300505 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(408)		ICTRP: NCT03300505	University of Michigan Rogel Cancer Center. ICTRP: NCT03300505. ARRO-CITO: (UMCC 2017.055) Phase Ib/II Single-Arm Multi-Center Study of IONIS-AR-2.5Rx, a Next Generation Androgen Receptor Antisense Oligonucleotide, in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 22.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03300505 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(409)	RG1005038	ClinicalTrials.gov: NCT03999515	University of Washington. ClinicalTrials.gov: NCT03999515. Erdafitinib and Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Treating Patients With Double Negative Prostate Cancer [online]. Stand: 12.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999515 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(410)		ICTRP: NCT03999515	University of Washington. ICTRP: NCT03999515. Erdafitinib Plus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Double Negative Prostate Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03999515 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(411)	ZEN003694-500	ClinicalTrials.gov: NCT04145375	Zenith Epigenetics. ClinicalTrials.gov: NCT04145375. Continuation Protocol for ZEN003694 in Patients Experiencing Clinical Benefit While Enrolled in a ZEN003694 Protocol [online]. Stand: 12.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145375 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(412)		ICTRP: NCT04145375	Zenith Epigenetics. ICTRP: NCT04145375. Continuation Protocol for ZEN003694 in Patients Experiencing Clinical Benefit While Enrolled in a ZEN003694 Protocol [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04145375 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(413)	ARV-110-mCRPC-101	ClinicalTrials.gov: NCT03888612	Arvinas Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03888612. A Phase 1 Clinical Trial of ARV-110 in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 05.06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888612 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(414)	8951-CL-0105	ClinicalTrials.gov: NCT04086758	Astellas Pharma China, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT04086758. A Pharmacokinetic Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Chinese Subjects With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 13.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04086758 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(415)	PRIMERA	ClinicalTrials.gov: NCT04188275	Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi. ClinicalTrials.gov: NCT04188275. CIRCULATING MICRO-RNA (miRNA) AND AR-V7 MUTATIONAL STATUS IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (CRPC): PRIMERA+ STUDY (PROSTATE CANCER INNOVATING MARKERS OF EXPECTED RESPONSE TO AGONIST LHRH+ ANDROGEN RECEPTOR INHIBITION (PRIMERA) [online]. Stand: 05.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188275 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(416)	20437 (PRECISE)	ClinicalTrials.gov: NCT04256993	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT04256993. PRECISE, a Study to Gather More Information About Bone Fractures and Survival in Castration-resistant PRostate Cancer (CRPC) patiEnts Treated With Radium-223 in Routine Clinical practIce in SwedEn (PRECISE) [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256993 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(417)	BO40933	ClinicalTrials.gov: NCT03840200	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT03840200. A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Ipatasertib Administered in Combination With Rucaparib in Participants With Advanced Breast, Ovarian Cancer, and Prostate Cancer [online]. Stand: 12.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840200 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(418)	D8540C00002	ClinicalTrials.gov: NCT03811652	MedImmune LLC. ClinicalTrials.gov: NCT03811652. A Multiple Ascending Dose Study of MEDI7247 in Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 30.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811652 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(419)	PICI0033 (PORTER)	ClinicalTrials.gov: NCT03835533	Parker Institute for Cancer Immunotherapy. ClinicalTrials.gov: NCT03835533. Platform Study for Prostate Researching Translational Endpoints Correlated to Response to Inform Use of Novel Combinations (PORTER) [online]. Stand: 31.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835533 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(420)	TO-TAS3681-101	ClinicalTrials.gov: NCT02566772	Taiho Oncology, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02566772. Study of TAS3681 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566772 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(421)	MiniPDX-CRPC	ClinicalTrials.gov: NCT03786848	Tianjin Medical University Second Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT03786848. Personalized Mini-PDX for Metastatic CRPC [online]. Stand: 26.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786848 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(422)	19-5766 (TOPCOP2)	ClinicalTrials.gov: NCT04193657	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT04193657. Toward a Comprehensive Supportive Care Intervention for Older or Frail Men With mCRPC (TOPCOP2) [online]. Stand: 10.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193657 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(423)	UW18043	ClinicalTrials.gov: NCT03725761	University of Wisconsin, Madison. ClinicalTrials.gov: NCT03725761. IMMU-132 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Second Generation AR-Directed Therapy [online]. Stand: 27.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725761 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(424)	CSDR-003-18F (CHOMP)	ClinicalTrials.gov: NCT04104893	VA Office of Research and Development. ClinicalTrials.gov: NCT04104893. A Study of CHeckpoint Inhibitors in Men With prOgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation (CHOMP) [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(425)	BGB-290-202	EU Clinical Trials Register: 2018-002587-28	BeiGene, Ltd. EU Clinical Trials Register: 2018-002587-28. A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study of Pamiparib (BGB-290) for the Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) with Homologous Recombination Deficiency (HRD) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002587-28 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(426)	CNIO-CP-2019-01	EU Clinical Trials Register: 2019-002104-40	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). EU Clinical Trials Register: 2019-002104-40. A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002104-40 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(427)	ICR-CTSU/2016/10060	EU Clinical Trials Register: 2017-000931-15	Institute of Cancer Research. EU Clinical Trials Register: 2017-000931-15. PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(428)	MGC018-01	EU Clinical Trials Register: 2018-003555-38	MacroGenics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2018-003555-38. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose-Escalation Study of MGC018 (Anti–B7-H3 Antibody Drug Conjugate) Alone and in Combination with MGA012 (Anti–PD-1 Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(429)	3125001	EU Clinical Trials Register: 2018-002249-13	Orion Corporation Orion Pharma. EU Clinical Trials Register: 2018-002249-13. Safety and Pharmacokinetics of Odm-209 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer or Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002249-13 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(430)	A9001502 (TRANSLATE)	EU Clinical Trials Register: 2018-003612-45	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2018-003612-45. Treatment Resistance Following Anti-Cancer Therapies (TRANSLATE) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(431)	1367.1	EU Clinical Trials Register: 2015-001111-12	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. EU Clinical Trials Register: 2015-001111-12. An open label, Phase Ia/Ib dose finding study with BI 894999 orally administered once a day in patients with advanced malignancies, with repeated administration in patients with clinical benefit [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(432)	JPRN-UMIN000022102	ICTRP: JPRN-UMIN000022102	Department of Urology Wakayama Medical University. ICTRP: JPRN-UMIN000022102. Randomized control trial of Abiraterone and Enzalutamide for castration resistant prostate cancer patients. [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022102 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(433)	C3441021 (TALAPRO-2)	ClinicalTrials.gov: NCT03395197	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03395197. Talazoparib + Enzalutamide vs. Enzalutamide Monotherapy in mCRPC (TALAPRO-2) [online]. Stand: 28.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395197 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(434)		EU Clinical Trials Register: 2017-003295-31	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street New York, NY 10017. EU Clinical Trials Register: 2017-003295-31. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Talazoparib With Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003295-31 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(435)		ICTRP: NCT03395197	Pfizer. ICTRP: NCT03395197. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TALAZOPARIB WITH ENZALUTAMIDE IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395197 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(436)		ICTRP: EUCTR2017-003295-31-PT	Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2017-003295-31-PT. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Talazoparib With Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.12.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003295-31-PT [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(437)		ICTRP: EUCTR2017-003295-31-SE	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. ICTRP: EUCTR2017-003295-31-SE. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Talazoparib With Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.12.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003295-31-SE [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(438)	4P-16-2	ClinicalTrials.gov: NCT03344211	University of Southern California. ClinicalTrials.gov: NCT03344211. Enzalutamide With or Without Radium Ra 223 Dichloride in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344211 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(439)		ICTRP: NCT03344211	University of Southern California. ICTRP: NCT03344211. Immune Activation and Cellular Response From Enzalutamide Alone or With Radium223 in Men With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 18.12.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344211 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(440)	1205-201	ClinicalTrials.gov NCT03480646	Constellation Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: NCT03480646. ProSTAR: A Study Evaluating CPI-1205 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480646 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(441)		ICTRP: NCT03480646	Constellation Pharmaceuticals. ICTRP: NCT03480646. A Phase 1b/2 Study of CPI-1205, a Small Molecule Inhibitor of EZH2, Combined With Enzalutamide or Abiraterone/Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 22.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03480646 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(442)	ASCB-ONCO-2336-2017 (BonEnza)	ClinicalTrials.gov: NCT03336983	Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia. ClinicalTrials.gov: NCT03336983. Luteinizing Hormone-releasing Hormone Analogue and Enzalutamide +/- Zoledronic Acid in Prostate Cancer Patients (BonEnza) [online]. Stand: 11.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336983 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(443)		ICTRP: NCT03336983	Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia. ICTRP: NCT03336983. Bone Response After Luteinizing Hormone-releasing Hormone Analogue and Enzalutamide +/- Zoledronic Acid in Prostate Cancer Patients With Hormone Sensitive Metastatic Bone Disease: a Prospective, Phase II, Randomized, Multicenter Study [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336983 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(444)	2017/2555 (ODENZA)	ClinicalTrials.gov: NCT03314324	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. ClinicalTrials.gov: NCT03314324. A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer (ODENZA) [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314324 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(445)		EU Clinical Trials Register: 2017-001606-14	Gustave Roussy. EU Clinical Trials Register: 2017-001606-14. A study of patient preference between ODM-201 and Enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001606-14 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(446)		ICTRP: NCT03314324	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. ICTRP: NCT03314324. A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314324 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(447)	m16OST (OSTRICh trial)	ClinicalTrials.gov: NCT03295565	The Netherlands Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT03295565. Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk mCRPC Previously Treated With Docetaxel (OSTRICh) [online]. Stand: 28.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295565 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(448)		EU Clinical Trials Register: 2016-004963-38	Netherlands Cancer Institute. EU Clinical Trials Register: 2016-004963-38. A randomized, open label, Phase IIB trial of Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel (OSTRICh trial) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004963-38 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(449)		ICTRP: NCT03295565	The Netherlands Cancer Institute. ICTRP: NCT03295565. A Randomized, Open Label, Phase IIB Trial of Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295565 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(450)	m16OST (OSTRICh trial) (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2016-004963-38-NL	Netherlands Cancer Institute. ICTRP: EUCTR2016-004963-38-NL. A randomized, open label, Phase IIB trial of Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel (OSTRICh trial) - OSTRICh trial [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004963-38-NL [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(451)	CO39385 (IMbassador250)	ClinicalTrials.gov: NCT03016312	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT03016312. A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostrate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen (IMbassador250) [online]. Stand: 05.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016312 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(452)		EU Clinical Trials Register: 2016-003092-22	F. Hoffman-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 2016-003092-22. A Phase Iii, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti−Pd-L1 Antibody) in Combination with Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of An Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of A Taxane Regimen [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003092-22 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(453)		ICTRP: DRKS00012388	Hoffmann-La Roche. ICTRP: DRKS00012388. A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen - IMbassador250 [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012388 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(454)		ICTRP: NCT03016312	Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT03016312. A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016312 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(455)	CO39385 (IMbassador250) (Fortsetzung)	ICTRP: JPRN-JapicCTI-173574	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. ICTRP: JPRN-JapicCTI-173574. A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen [online]. Stand: 16.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173574 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(456)	D081DC00007 (PROfound)	ClinicalTrials.gov: NCT02987543	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT02987543. Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study) [online]. Stand: 10.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(457)		EU Clinical Trials Register: 2016-000300-28	AstraZeneca. EU Clinical Trials Register: 2016-000300-28. A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000300-28 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(458)		ICTRP: EUCTR2016-000300-28-DK	AstraZeneca. ICTRP: EUCTR2016-000300-28-DK. A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations - PROfound [online]. Stand: 30.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-DK [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(459)		ICTRP: NCT02987543	AstraZeneca. ICTRP: NCT02987543. A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment With a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations (PROfound) [online]. Stand: 20.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987543 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(460)	D081DC00007 (PROfound) (Fortsetzung)	ICTRP: JPRN-JapicCTI-173552	AstraZeneca. ICTRP: JPRN-JapicCTI-173552. A Phase 3, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment With a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations [online]. Stand: 22.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173552 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(461)	16-1042.cc	ClinicalTrials.gov: NCT02955394	University of Colorado, Denver. ClinicalTrials.gov: NCT02955394. Preoperative Fulvestrant With or Without Enzalutamide in ER+/Her2- Breast Cancer [online]. Stand: 27.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955394 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(462)		ICTRP: NCT02955394	University of Colorado, Denver. ICTRP: NCT02955394. Randomized Phase II Trial of Preoperative Fulvestrant With or Without Enzalutamide in ER+/Her2- Breast Cancer [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955394 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(463)	MDV3100-20 (ENDEAR)	ClinicalTrials.gov: NCT02929576	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02929576. Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Combination With Paclitaxel Chemotherapy or as Monotherapy Versus Placebo With Paclitaxel in Patients With Advanced, Diagnostic-Positive, Triple-Negative Breast Cancer (ENDEAR) [online]. Stand: 22.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02929576 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(464)		ICTRP: NCT02929576	Pfizer. ICTRP: NCT02929576. A Phase 3, Randomized, International Study Comparing the Efficacy and Safety of Enzalutamide in Combination With Paclitaxel Chemotherapy or as Monotherapy Versus Placebo With Paclitaxel in Patients With Advanced, Diagnostic-Positive, Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02929576 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(465)	CO-338-063 (TRITON3)	ClinicalTrials.gov: NCT02975934	Clovis Oncology, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02975934. A Study of Rucaparib Versus Physician's Choice of Therapy in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Gene Deficiency (TRITON3) [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975934 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(466)		EU Clinical Trials Register: 2016-003163-20	Clovis Oncology, Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-003163-20. TRITON3: A Multicenter, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Rucaparib versus Physician's Choice of Therapy for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003163-20 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(467)		ICTRP: EUCTR2016-003163-20-GB	Clovis Oncology, Inc. ICTRP: EUCTR2016-003163-20-GB. TRITON3: A Multicenter, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Rucaparib versus Physician's Choice of Therapy for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency - TRITON3 [online]. Stand: 10.12.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003163-20-GB [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(468)		ICTRP: NCT02975934	Clovis Oncology, Inc. ICTRP: NCT02975934. TRITON3: A Multicenter, Randomized, Open Label Phase 3 Study of Rucaparib Versus Physician's Choice of Therapy for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Associated With Homologous Recombination Deficiency [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02975934 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(469)	9785-MA-1010 (ENACT)	ClinicalTrials.gov: NCT02799745	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02799745. A Randomized Study of Enzalutamide in Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance (ENACT) [online]. Stand: 04.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799745 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(470)		ICTRP: NCT02799745	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT02799745. A Randomized Study of Enzalutamide in Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance (ENACT) [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799745 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(471)	9785-CL-0335 (ARCHES)	ClinicalTrials.gov: NCT02677896	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02677896. A Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (ARCHES) [online]. Stand: 19.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677896 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(472)		EU Clinical Trials Register: 2015-003869-28	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD) EU Clinical Trials Register: 2015-003869-28. ARCHES: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003869-28 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(473)		ICTRP: EUCTR2015-003869-28-BE	Astellas Pharma Global Development, Inc (APGD). ICTRP: EUCTR2015-003869-28-BE. Arches: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). - Protocol 9785-CL-0335 ARCHES [online]. Stand: 28.02.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003869-28-BE [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(474)		ICTRP: EUCTR2015-003869-28-NL	Astellas Pharma Global Development, Inc (APGD). ICTRP: EUCTR2015-003869-28-NL. ARCHES: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). - Protocol 9785-CL-0335 ARCHES [online]. Stand: 28.02.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003869-28-NL [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(475)	(China ARCHES)	ClinicalTrials.gov: NCT04076059	Astellas Pharma China, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT04076059. An Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Chinese Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (China ARCHES) [online]. Stand: 21.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076059 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(476)		ICTRP: NCT04076059	Astellas Pharma China, Inc. ICTRP: NCT04076059. China ARCHES: A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Chinese Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) [online]. Stand: 03.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04076059 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(477)	c13-126	ClinicalTrials.gov: NCT02685267	Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. ClinicalTrials.gov: NCT02685267. Docetaxel/Prednisone Versus Docetaxel/Prednisone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (Doce/Enza) [online]. Stand: 16.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685267 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(478)		ICTRP: NCT02685267	Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. ICTRP: NCT02685267. A Phase II Randomized Prospective Trial of Docetaxel/Prednisone Versus Docetaxel/Prednisone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients Progressing on Enzalutamide [online]. Stand: 23.07.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685267 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(479)	ARB	ClinicalTrials.gov: NCT02676986	Queen Mary University of London. ClinicalTrials.gov: NCT02676986. Short-term Preoperative Treatment With Enzalutamide, Alone or in Combination With Exemestane in Primary Breast Cancer (ARB) [online]. Stand: 25.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676986 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(480)		ICTRP: NCT02676986	Queen Mary University of London. ICTRP: NCT02676986. Phase II Window of Opportunity Study of Short-term Preoperative Treatment With Enzalutamide (Alone or in Combination With Exemestane) in Patients With Primary Breast Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02676986 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(481)	Rosser 2015-1	ClinicalTrials.gov: NCT02758132	University of Hawaii. ClinicalTrials.gov: NCT02758132. Denosumab Plus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone Compared to Denosumab Plus Enzalutamide Alone for Men With Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases [online]. Stand: 08.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758132 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(482)		ICTRP: NCT02758132	University of Hawaii. ICTRP: NCT02758132. Denosumab Plus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone Compared to Denosumab Plus Enzalutamide Alone for Men With Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases: Clinical Testing and Feasibility of a Serum-based Metabolomics Profile [online]. Stand: 18.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758132 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(483)	SAKK 08/14 – IMPROVE (IMPROVE TRIAL)	ClinicalTrials.gov: NCT02640534	Swiss Group for Clinical Cancer Research. ClinicalTrials.gov: NCT02640534. Investigation of Metformin in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer in Combination With Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640534 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(484)		ICTRP: NCT02640534	Swiss Group for Clinical Cancer Research. ICTRP: NCT02640534. Investigation of Metformin in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer in Combination With Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone (IMPROVE TRIAL): A Randomized, Open Label, Phase II Trial [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640534 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(485)	204697	ClinicalTrials.gov: NCT03150056	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: NCT03150056. Dose Escalation and Dose Expansion Study of GSK525762 in Combination With Androgen Deprivation Therapy and Other Agents in Subjects With Castrate-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150056 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(486)		ICTRP: NCT03150056	GlaxoSmithKline. ICTRP: NCT03150056. A Phase IB Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK525762 in Combination With Androgen Deprivation Therapy and Other Agents in Subjects With Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150056 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(487)	15G.322	ClinicalTrials.gov: NCT02555189	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. ClinicalTrials.gov: NCT02555189. Enzalutamide With and Without Ribociclib for Metastatic, Castrate-Resistant, Chemotherapy-Naive Prostate Cancer That Retains RB Expression [online]. Stand: 06.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555189 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(488)		ICTRP: NCT02555189	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. ICTRP: NCT02555189. Randomized Phase IB/II Study of Enzalutamide With and Without Ribociclib in Patients With Metastatic Castrate Resistant, Chemotherapy Naïve Prostate Cancer That Retains RB Expression [online]. Stand: 18.03.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555189 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(489)	9785-CL-3021	ClinicalTrials.gov: NCT02528643	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02528643. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528643 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(490)		EU Clinical Trials Register: 2014-004283-37	Astellas Pharma Global Development, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-004283-37. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004283-37 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(491)		ICTRP: NCT02528643	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT02528643. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma [online]. Stand: 28.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02528643 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(492)	ICR-CTSU/2012/10037 (RE-AKT)	ClinicalTrials.gov: NCT02525068	Institute of Cancer Research, United Kingdom. ClinicalTrials.gov: NCT02525068. A Study of Enzalutamide in Combination With AZD5363 in Patients With mCRPC (RE-AKT) [online]. Stand: 08.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525068 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(493)		EU Clinical Trials Register: 2013-004091-34	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. EU Clinical Trials Register: 2013-004091-34. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(494)		ICTRP: NCT02525068	Institute of Cancer Research, United Kingdom. ICTRP: NCT02525068. A Randomised Phase II Study of Enzalutamide (MDV3100) in Combination With AZD5363 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RE-AKT) [online]. Stand: 20.08.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525068 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(495)		ICTRP: ISRCTN17168679	Royal Marsden NHS Foundation Trust (UK). ICTRP: ISRCTN17168679. A randomised Phase II study of enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: 02.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17168679 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(496)		ICTRP: EUCTR2013-004091-34-GB	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. ICTRP: EUCTR2013-004091-34-GB. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer - RE-AKT [online]. Stand: 07.04.2014. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004091-34-GB [Zugriff: 16.03.2020]. 2014.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(497)	LPS14201 (CARD)	ClinicalTrials.gov: NCT02485691	Sanofi. ClinicalTrials.gov: NCT02485691. Cabazitaxel Versus the Switch to Alternative AR-targeted Agent (Enzalutamide or Abiraterone) in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Previously Treated With Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD) [online]. Stand: 30.06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485691 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(498)		EU Clinical Trials Register: 2014-004676-29	Sanofi-aventis Groupe. EU Clinical Trials Register: 2014-004676-29. A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Cabazitaxel Versus an Androgen Receptor (AR)-targeted Agent (Abiraterone or Enzalutamide) in mCRPC Patients Previously Treated with Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004676-29 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(499)		ICTRP: NCT02485691	Sanofi. ICTRP: NCT02485691. A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Cabazitaxel Versus an Androgen Receptor (AR)-Targeted Agent (Abiraterone or Enzalutamide) in mCRPC Patients Previously Treated With Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD) [online]. Stand: 09.12.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485691 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(500)		ICTRP: EUCTR2014-004676-29-ES	Sanofi-aventis Groupe. ICTRP: EUCTR2014-004676-29-ES. A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Cabazitaxel Versus an Androgen Receptor (AR)- targeted Agent (Abiraterone or Enzalutamide) in mCRPC Patients Previously Treated with Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD) - CARD [online]. Stand: 17.08.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004676-29-ES [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(501)	VICC BRE 1374	ClinicalTrials.gov: NCT02457910	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02457910. Taselisib and Enzalutamide in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Triple-Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457910 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(502)		ICTRP: NCT02457910	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. ICTRP: NCT02457910. A Phase Ib/II Trial of Taselisib (GDC-0032), a PI3K Inhibitor, in Combination With Enzalutamide in Patients With Androgen Receptor Positive Triple Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02457910 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(503)	J1557	ClinicalTrials.gov: NCT02452008	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02452008. Study of TGF-β Receptor Inhibitor Galunisertib (LY2157299) and Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 06.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452008 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(504)		ICTRP: NCT02452008	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ICTRP: NCT02452008. Overcoming Drug Resistance in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Novel Combination of TGF-ß Receptor Inhibitor LY2157299 and Enzalutamide: a Randomized Multi-site Phase II Study [online]. Stand: 18.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452008 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(505)	TN-CHEIRON (CHEIRON)	ClinicalTrials.gov: NCT02453009	Santa Chiara Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT02453009. Addition of Enzalutamide to First Line Docetaxel for Castration Resistant Prostate Cancer (CHEIRON) [online]. Stand: 25.05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453009 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(506)		EU Clinical Trials Register: 2014-000175-43	AZIENDA PROVINCIALE PER I SERVIZI SANITARI DELLA PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO. EU Clinical Trials Register: 2014-000175-43. CHemotherapy plus Enzalutamide In first line therapy for castration Resistant prOstate caNcer A multicentric Randomized phase II study. Ch.E.I.R.O.N. Trial [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000175-43 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(507)		ICTRP: EUCTR2014-000175-43-IT	AZIENDA PROVINCIALE PER I SERVIZI SANITARI DELLA PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO. ICTRP: EUCTR2014-000175-43-IT. CHemotherapy plus Enzalutamide In first line therapy for castration Resistant prOstate caNcer A multicentric Randomized phase II study. Ch.E.I.R.O.N. Trial - Ch.E.I.R.O.N. Trial [online]. Stand: 09.03.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000175-43-IT [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(508)		ICTRP: NCT02453009	Santa Chiara Hospital. ICTRP: NCT02453009. CHemotherapy Plus Enzalutamide In First Line Therapy for Castration Resistant prOstate caNcer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453009 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(509)	ANZUP 1304 (ENZAMET)	ClinicalTrials.gov: NCT02446405	University of Sydney. ClinicalTrials.gov: NCT02446405. Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer (ENZAMET) [online]. Stand: 03.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446405 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(510)		EU Clinical Trials Register: 2014-003190-42	Cancer Trials Ireland. EU Clinical Trials Register: 2014-003190-42. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003190-42 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(511)		ICTRP: EUCTR2014-003190-42-GB	Cancer Trials Ireland. ICTRP: EUCTR2014-003190-42-GB. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. - ENZAMET Trial [online]. Stand: 22.10.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003190-42-GB [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(512)		ICTRP: EUCTR2014-003190-42-IE	Cancer Trials Ireland. ICTRP: EUCTR2014-003190-42-IE. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET - ENZAMET [online]. Stand: 30.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003190-42-IE [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(513)		ICTRP: ACTRN12614000110684	NHMRC Clinical Trials Centre (CTC), University of Sydney. ICTRP: ACTRN12614000110684. A randomised study of male participants with metastatic prostate cancer in treatment with a luteinising hormone releasing hormone analogue (LHRHA) or surgical castration combined with the commencement of either 160mg daily Enzalutamide or conventional Non-steroidal anti-androgen (NSAA) to determine the effects of overall survival (an ANZUP Study) [online]. Stand: 10.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000110684 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(514)	ARMOR3-SV	ClinicalTrials.gov: NCT02438007	Novus Therapeutics, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02438007. A Study of Galeterone Compared to Enzalutamide In Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA (AR-V7) Metastatic CRPC (ARMOR3-SV) [online]. Stand: 28.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438007 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(515)		ICTRP: NCT02438007	Novus Therapeutics, Inc. ICTRP: NCT02438007. ARMOR3-SV: A Phase 3, Randomized, Open Label, Multi-Center, Controlled Study of Galeterone Compared to Enzalutamide in Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA (AR-V7) Metastatic (M1) Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02438007 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(516)	ANZUP1303 (ENZARAD)	ClinicalTrials.gov: NCT02446444	University of Sydney. ClinicalTrials.gov: NCT02446444. Enzalutamide in Androgen Deprivation Therapy With Radiation Therapy for High Risk, Clinically Localised, Prostate Cancer (ENZARAD) [online]. Stand: 06.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446444 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(517)		EU Clinical Trials Register: 2014-003191-23	Cancer Trials Ireland. EU Clinical Trials Register: 2014-003191-23. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in androgen deprivation therapy with radiation therapy for high risk, clinically localised, prostate cancer: ENZARAD [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003191-23 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(518)		ICTRP: NCT02446444	University of Sydney. ICTRP: NCT02446444. Randomised Phase 3 Trial of Enzalutamide in Androgen Deprivation Therapy With Radiation Therapy for High Risk, Clinically Localised, Prostate Cancer: ENZARAD [online]. Stand: 16.07.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446444 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(519)		ICTRP: ACTRN12614000126617	NHMRC Clinical Trials Centre (CTC), University of Sydney. ICTRP: ACTRN12614000126617. A randomised study of male participants with localised prostate cancer at high risk for recurrence deemed suitable for external beam radiation therapy with a luteinising releasing hormone releasing hormone analogue (LHRHA) treatment combined with the commencement of either 160mg daily Enzalutamide or conventional Non-steroidal anti-androgen (NSAA) to determine the effects of overall survival [online]. Stand: 10.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000126617 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(520)	15798	ClinicalTrials.gov: NCT02407054	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: NCT02407054. A Study of Enzalutamide and LY3023414 in Men With Prostate Cancer [online]. Stand: 03.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407054 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(521)		ICTRP: NCT02407054	Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT02407054. A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Phase II Study of Enzalutamide With or Without the PI3 Kinase/mTOR Inhibitor LY3023414 in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407054 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(522)	LPS14022 (PRIMCAB)	ClinicalTrials.gov: NCT02379390	Sanofi. ClinicalTrials.gov: NCT02379390. Cabazitaxel Versus the Switch to Alternative AR Targeted Therapy Enzalutamide or Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Primary Resistant Patients to Abiraterone or Enzalutamide (PRIMCAB) [online]. Stand: 21.06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379390 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(523)		ICTRP: NCT02379390	Sanofi. ICTRP: NCT02379390. Phase II, Randomized, Open-label, Multicenter Study in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Who Have PRIMary Resistance to Abiraterone Acetate or Enzalutamide Treatment Comparing the Anti-tumor Effect of CABazitaxel to Alternative Androgen Receptors (AR) Targeted Therapy [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379390 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(524)	MDV3100-13 (EMBARK)	ClinicalTrials.gov: NCT02319837	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02319837. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Plus Leuprolide in Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer (EMBARK) [online]. Stand: 18.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319837 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(525)		EU Clinical Trials Register: 2014-001634-28	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-001634-28. A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men With High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001634-28 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(526)		ICTRP: NCT02319837	Pfizer. ICTRP: NCT02319837. A PHASE 3, RANDOMIZED, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF ENZALUTAMIDE PLUS LEUPROLIDE, ENZALUTAMIDE MONOTHERAPY, AND PLACEBO PLUS LEUPROLIDE IN MEN WITH HIGH-RISK NONMETASTATIC PROSTATE CANCER PROGRESSING AFTER DEFINITIVE THERAPY [online]. Stand: 03.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319837 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(527)		ICTRP: EUCTR2014-001634-28-NL	Medivation, Inc., a wholly owned subsidairy of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2014-001634-28-NL. A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men With High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy. [online]. Stand: 30.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001634-28-NL [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(528)	9785-CL-0232	ClinicalTrials.gov: NCT02294461	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02294461. An Asian Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Enzalutamide in Progressive Metastatic Prostate Cancer Participants [online]. Stand: 07.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294461 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(529)		ICTRP: NCT02294461	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT02294461. Asian Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Subjects With Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: 20.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294461 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(530)	9785-MA-1001 (PRESIDE)	ClinicalTrials.gov: NCT02288247	Astellas Pharma Europe Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02288247. A Study to Assess the Benefit of Treatment Beyond Progression With Enzalutamide in Men Who Are Starting Treatment With Docetaxel After Worsening of Their Prostate Cancer When Taking Enzalutamide Alone (PRESIDE) [online]. Stand: 11.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288247 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(531)		EU Clinical Trials Register: 2013-004711-50	Astellas Pharma Europe Ltd. EU Clinical Trials Register: 2013-004711-50. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Docetaxel plus Prednisolone Who Have Progressed on Enzalutamide Alone [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004711-50 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(532)		ICTRP: DRKS00008812	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: DRKS00008812. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel Plus Prednisolone Who Have Progressed on Enzalutamide Alone - PRESIDE [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008812 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(533)		ICTRP: EUCTR2013-004711-50-CZ	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: EUCTR2013-004711-50-CZ. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Docetaxel plus Prednisolone Who Have Progressed on Enzalutamide Alone - PRESIDE [online]. Stand: 16.08.2016. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004711-50-CZ [Zugriff: 16.03.2020]. 2016.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(534)	J14146 (Transformer)	ClinicalTrials.gov: NCT02286921	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02286921. Testosterone Revival Abolishes Negative Symptoms, Fosters Objective Response and Modulates Enzalutamide Resistance (Transformer) [online]. Stand: 30.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286921 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(535)		ICTRP: DRKS00012697	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. ICTRP: DRKS00012697. A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy vs. Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer - Transformer [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012697 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(536)		ICTRP: NCT02286921	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ICTRP: NCT02286921. A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy vs. Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 10.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286921 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(537)	14-0909.cc	ClinicalTrials.gov: NCT02278185	University of Colorado, Denver. ClinicalTrials.gov: NCT02278185. Enzalutamide Versus Standard Androgen Deprivation Therapy for the Treatment Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 27.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278185 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(538)		ICTRP: NCT02278185	University of Colorado, Denver. ICTRP: NCT02278185. An Open Label, Randomized, Phase II Trial of Metabolic Complications in Patients Treated With Enzalutamide vs Standard ADT for the Treatment of Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278185 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(539)	14-283	ClinicalTrials.gov: NCT02268175	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02268175. Enzalutamide/Leuprolide +/- Abiraterone/Pred in Prostate [online]. Stand: 29.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268175 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(540)		ICTRP: NCT02268175	Dana-Farber Cancer Institute. ICTRP: NCT02268175. A Phase II Randomized Study of Enzalutamide+Leuprolide Versus Enzalutamide+Leuprolide+Abiraterone Acetate+Prednisone as Neoadjuvant Therapy for HIgh-Risk Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy [online]. Stand: 11.06.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268175 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(541)	OZM-054	ClinicalTrials.gov: NCT02254785	British Columbia Cancer Agency. ClinicalTrials.gov: NCT02254785. Cabazitaxel vs Abiraterone or Enzalutamide in Patients With Poor Prognosis Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 06.12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254785 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(542)		ICTRP: NCT02254785	British Columbia Cancer Agency. ICTRP: NCT02254785. A Phase II, Randomized, Multi-center Study of Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Poor Prognosis-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254785 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(543)	Pro00053924 (EXTEND)	ClinicalTrials.gov: NCT02256111	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02256111. EXTEND Exercise Trial [online]. Stand: 18.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256111 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(544)		ICTRP: NCT02256111	Duke University. ICTRP: NCT02256111. EXTEND: Safety and Efficacy of EXercise Training in Men Receiving ENzalutamide in Combination With Conventional Androgen Deprivation Therapy for Hormone Naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 22.10.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256111 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(545)	J1454	ClinicalTrials.gov: NCT02203695	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02203695. Randomized Salvage Radiation Therapy Plus Enzalutamide Post Prostatectomy [online]. Stand: 26.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203695 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(546)		ICTRP: NCT02203695	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ICTRP: NCT02203695. Phase II Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study of Salvage Radiation Therapy (SRT) Plus Placebo Versus SRT Plus Enzalutamide in Men With High-Risk PSA-Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy [online]. Stand: 09.12.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203695 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(547)	HCI68770	ClinicalTrials.gov: NCT02199197	University of Utah. ClinicalTrials.gov: NCT02199197. Radium Ra 223 With Enzalutamide Compared to Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 21.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199197 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(548)		ICTRP: NCT02199197	University of Utah. ICTRP: NCT02199197. A Phase 2 Randomized Study Comparing Radium Ra 223 Dichloride Plus Enzalutamide With Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 22.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199197 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(549)	1280.8	ClinicalTrials.gov: NCT02204072	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: NCT02204072. BI836845 Plus Enzalutamide in Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 11.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204072 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(550)		EU Clinical Trials Register: 2013-004011-41	Boehringer Ingelheim bv. EU Clinical Trials Register: 2013-004011-41. A Phase Ib/II, Multicentre, Open Label, Randomized Study of BI 836845 in Combination With Enzalutamide, versus Enzalutamide alone, in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Following Disease Progression on Docetaxel-Based Chemotherapy and Abiraterone [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004011-41 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(551)		ICTRP: NCT02204072	Boehringer Ingelheim. ICTRP: NCT02204072. A Phase Ib/II, Multicentre, Open Label, Randomized Study of BI 836845 in Combination With Enzalutamide, Versus Enzalutamide Alone, in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Following Disease Progression on Docetaxel-Based Chemotherapy and Abiraterone [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204072 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(552)	EORTC-1333-GUCG (PEACE III)	ClinicalTrials.gov: NCT02194842	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. ClinicalTrials.gov: NCT02194842. Phase III Radium 223 mCRPC-PEACE III (PEACE III) [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(553)		EU Clinical Trials Register: 2014-001787-36	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EU Clinical Trials Register: 2014-001787-36. A Randomized multicenter phase III trial comparing enzalutamide vs. a combination of Ra223 and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic castration resistant prostate cancer patients metastatic to bone. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001787-36 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(554)		ICTRP: NCT02194842	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. ICTRP: NCT02194842. A Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Enzalutamide vs. a Combination of Ra223 and Enzalutamide in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Metastatic to Bone. [online]. Stand: 03.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194842 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(555)	9785-CL-0405	ClinicalTrials.gov: NCT02138799	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT02138799. A Study to Evaluate How a Drug That Alters Liver Enzymes (Rifampin) Affects the Metabolism of Enzalutamide in Men [online]. Stand: 15.05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138799 [Zugriff: 16.03.2020]. 2014.
(556)		ICTRP: NCT02138799	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT02138799. A Phase I, Randomized, Open-label, 2-arm Parallel-design Study to Determine the Effect of Multiple-dose Rifampin on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single-dose Enzalutamide in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138799 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(557)	GUTG-001	ClinicalTrials.gov: NCT02125357	British Columbia Cancer Agency. ClinicalTrials.gov: NCT02125357. Sequencing Abiraterone and Enzalutamide in mCRPC [online]. Stand: 14.01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125357 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(558)		ICTRP: NCT02125357	British Columbia Cancer Agency. ICTRP: NCT02125357. A Randomized Phase II Study of Sequencing Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125357 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(559)	2013-083	ClinicalTrials.gov: NCT02058706	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02058706. LHRH Analogue Therapy With Enzalutamide or Bicalutamide in Treating Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 13.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058706 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(560)		ICTRP: NCT02058706	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. ICTRP: NCT02058706. Randomized Phase II Screening Trial of Enzalutamide/MDV-3100 and LHRH Analogue vs Combined Androgen Deprivation (LHRH Analogue + Bicalutamide) in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 19.02.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058706 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(561)	IRB13-0979	ClinicalTrials.gov: NCT02012296	University of Chicago. ClinicalTrials.gov: NCT02012296. Enzalutamide and Mifepristone in Treating Patients With Metastatic Hormone Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012296 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(562)		ICTRP: NCT02012296	University of Chicago. ICTRP: NCT02012296. A Phase I/II Trial of Enzalutamide Plus the Glucocorticoid Receptor Antagonist Mifepristone for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 18.12.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012296 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(563)	MDV3100-12	ClinicalTrials.gov: NCT02007512	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02007512. Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Combination With Exemestane in Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 08.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007512 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(564)		EU Clinical Trials Register: 2013-002717-35	Medivation, Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-002717-35. A Phase 2, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Enzalutamide in Combination With Exemestane in Patients With Advanced Breast Cancer That Is Estrogen or Progesterone Receptor Positive and HER2 Normal [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002717-35 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(565)	MDV3100-12 (Fortsetzung)	ICTRP: NCT02007512	Pfizer. ICTRP: NCT02007512. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study Of Efficacy And Safety Of Enzalutamide In Combination With Exemestane In Patients With Advanced Breast Cancer That Is Estrogen Or Progesterone Receptor-positive And Her2-normal [online]. Stand: 10.12.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007512 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(566)		ICTRP: EUCTR2013-002717-35-IE	Medivation, Inc. ICTRP: EUCTR2013-002717-35-IE. A Phase 2, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Enzalutamide in Combination With Exemestane in Patients With Advanced Breast Cancer That Is Estrogen or Progesterone Receptor Positive and HER2 Normal [online]. Stand: 20.08.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002717-35-IE [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(567)	MDV3100-10 (PLATO)	ClinicalTrials.gov: NCT01995513	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01995513. Safety Study of Continued Enzalutamide Treatment In Prostate Cancer Patients (PLATO) [online]. Stand: 17.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995513 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(568)		EU Clinical Trials Register: 2013-000722-54	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. . EU Clinical Trials Register: 2013-000722-54. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000722-54 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(569)		ICTRP: NCT01995513	Pfizer. ICTRP: NCT01995513. A PHASE 4, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CONTINUED ENZALUTAMIDE TREATMENT BEYOND PROGRESSION IN PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-NAÏVE METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995513 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(570)		ICTRP: EUCTR2013-000722-54-GB	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2013-000722-54-GB. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. [online]. Stand: 10.12.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000722-54-GB [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(571)	16544	ClinicalTrials.gov: NCT02034552	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT02034552. A Randomized Phase IIa Efficacy and Safety Study of Radium-223 Dichloride With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552 [Zugriff: 16.03.2020]. 2016.
(572)		ICTRP: NCT02034552	Bayer. ICTRP: NCT02034552. A Randomized Open-label Phase IIa Study Evaluating Quantified Bone Scan Response Following Treatment With Radium-223 Dichloride Alone or in Combination With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Subjects With Castration-resistant Prostate Cancer Who Have Bone Metastases [online]. Stand: 05.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02034552 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(573)	P12-2	ClinicalTrials.gov: NCT01981122	Dendreon. ClinicalTrials.gov: NCT01981122. A Study of Sipuleucel-T With Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 24.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981122 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(574)		ICTRP: NCT01981122	Dendreon. ICTRP: NCT01981122. A Randomized, Open-label, Phase 2 Study of Sipuleucel-T With Concurrent Versus Sequential Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.05.2016. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981122 [Zugriff: 16.03.2020]. 2016.
(575)	A031201	ClinicalTrials.gov: NCT01949337	Alliance for Clinical Trials in Oncology. ClinicalTrials.gov: NCT01949337. Enzalutamide With or Without Abiraterone and Prednisone in Treating Patients With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 17.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949337 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(576)		ICTRP: NCT01949337	Alliance for Clinical Trials in Oncology. ICTRP: NCT01949337. Phase III Trial of Enzalutamide (NSC# 766085) Versus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone for Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 27.05.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949337 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(577)	2013-0332	ClinicalTrials.gov: NCT01946165	M. D. Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT01946165. Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Enzalutamide [online]. Stand: 06.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946165 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(578)		ICTRP: NCT01946165	M.D. Anderson Cancer Center. ICTRP: NCT01946165. A Pre-Operative Study to Assess the Effects of Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Enzalutamide for Six Months for Prostate Cancer Patients at High-Risk for Recurrence [online]. Stand: 16.12.2017. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946165 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(579)	9785-CL-0006	ClinicalTrials.gov: NCT01913379	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01913379. Drug-drug Interaction Study With MDV3100 (ASP9785) and Gemfibrozil and Itraconazole [online]. Stand: 01.08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913379 [Zugriff: 16.03.2020]. 2013.
(580)		ICTRP: NCT01913379	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01913379. A Phase I Randomized, Open-label, 3-arm Parallel-design Study to Determine the Effect of Multiple-dose Gemfibrozil or Itraconazole on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single-dose MDV3100 (ASP9785) in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913379 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(581)	9785-CL-0010	ClinicalTrials.gov: NCT01911741	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01911741. A Study to Compare Capsule and Tablet Forms of MDV3100 (Enzalutamide) After Administration of a Single Set Dose Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 30.07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911741 [Zugriff: 16.03.2020]. 2013.
(582)		ICTRP: NCT01911741	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01911741. A Phase I, Single-center, Open-label, Randomized, Parallel, Relative Bioavailability Study Comparing a Capsule and Tablet Formulations of Enzalutamide Following a Single 160 mg Dose Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911741 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(583)	130153	ClinicalTrials.gov: NCT01875250	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01875250. Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 03.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875250 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(584)		ICTRP: NCT01875250	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT01875250. A Phase II Trial of Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01875250 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(585)	130146	ClinicalTrials.gov: NCT01867333	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01867333. Enzalutamide With or Without Vaccine Therapy for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867333 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(586)		ICTRP: NCT01867333	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT01867333. A Randomized Phase II Trial Combining Vaccine Therapy With PROSTVAC /TRICOM and Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01867333 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(587)	LCCC 1339	ClinicalTrials.gov: NCT02130947	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02130947. Exercise Intervention for Pts With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 11.02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130947 [Zugriff: 16.03.2020]. 2016.
(588)		ICTRP: NCT02130947	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. ICTRP: NCT02130947. Randomized, Controlled Study of an Exercise Intervention Program for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Either Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 23.02.2016. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130947 [Zugriff: 16.03.2020]. 2016.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(589)	PCS IX	ClinicalTrials.gov: NCT02685397	Sir Mortimer B. - Davis Jewish General Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT02685397. Management of Castration-Resistant Prostate Cancer With Oligometastases (PCS IX) [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685397 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(590)		ICTRP: NCT02685397	Sir Mortimer B. Davis - Jewish General Hospital. ICTRP: NCT02685397. The Role of Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Castration-Resistant Prostate Cancer With Oligometastases: An Adaptive Phase II/III Randomized Trial. [online]. Stand: 01.10.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685397 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(591)	MDV3100-07	ClinicalTrials.gov: NCT01547299	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01547299. Study of Enzalutamide (Formerly MDV3100) as a Neoadjuvant Therapy for Patients Undergoing Prostatectomy for Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 23.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547299 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(592)		ICTRP: NCT01547299	Pfizer. ICTRP: NCT01547299. A Randomized, Open-label, Phase 2 Study Of Mdv3100 As A Neoadjuvant Therapy For Patients Undergoing Prostatectomy For Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 05.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01547299 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(593)	XL184–307 (COMET-1)	ClinicalTrials.gov: NCT01605227	Exelixis. ClinicalTrials.gov: NCT01605227. Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel and Abiraterone or MDV3100 (COMET-1) [online]. Stand: 14.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605227 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(594)		EU Clinical Trials Register: 2012-001834-33	Exelixis, Inc. EU Clinical Trials Register: 2012-001834-33. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(595)	XL184–307 (COMET-1) (Fortsetzung)	ICTRP: DRKS00005167	Exelixis. ICTRP: DRKS00005167. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100 - COMET-1 [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005167 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(596)		ICTRP: NCT01605227	Exelixis. ICTRP: NCT01605227. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100 [online]. Stand: 28.04.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01605227 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(597)	9785-CL-0222 (TERRAIN)	ClinicalTrials.gov: NCT01288911	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01288911. A Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 14.08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288911 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(598)		EU Clinical Trials Register: 2010-021868-15	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). EU Clinical Trials Register: 2010-021868-15. A Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 (ASP9785) vs. Bicalutamide in Castrate Men with Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021868-15 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(599)		ICTRP: DRKS00004133	Astellas Pharma Inc. ICTRP: DRKS00004133. A Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004133 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(600)		ICTRP: NCT01288911	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT01288911. A Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01288911 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(601)	MDV3100-03 (PREVAIL)	ClinicalTrials.gov: NCT01212991	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01212991. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL) [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(602)		EU Clinical Trials Register: 2010-020821-41	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-020821-41. PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020821-41 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(603)		ICTRP: DRKS00005405	Medivation, Inc. ICTRP: DRKS00005405. A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy - PREVAIL [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005405 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(604)		ICTRP: KCT0000302	Novotech Asia Korea. ICTRP: KCT0000302. PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: 11.03.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000302 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(605)		ICTRP: EUCTR2010-020821-41-DE	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2010-020821-41-DE. PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy - PREVAIL [online]. Stand: 30.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020821-41-DE [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(606)	MDV3100-03 (PREVAIL) (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2010-020821-41-ES	Medivation, Inc. ICTRP: EUCTR2010-020821-41-ES. PREVAIL: Estudio multinacional, fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre la eficacia y la seguridad de MDV3100 oral en pacientes sin quimioterapia previa con cáncer de próstata metastásico progresivo que no han respondido a la terapia de deprivación androgénica PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy - PREVAIL [online]. Stand: 28.02.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020821-41-ES [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(607)		ICTRP: EUCTR2010-020821-41-GB	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer. ICTRP: EUCTR2010-020821-41-GB. PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy - PREVAIL [online]. Stand: 28 February 2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020821-41-GB [Zugriff: 16.03.2020]. 2010.
(608)	CRPC2 (AFFIRM)	ClinicalTrials.gov: NCT00974311	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00974311. Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy (AFFIRM) [online]. Stand: 11.12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974311 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(609)		EU Clinical Trials Register: 2009-013174-41	Medivation, Inc. EU Clinical Trials Register: 2009-013174-41. AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients with Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013174-41 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(610)		ICTRP: DRKS00006094	Medivation, Inc. ICTRP: DRKS00006094. AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-COntrolled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy - AFFIRM [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006094 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(611)	CRPC2 (AFFIRM) (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2009-013174-41-BE	Medivation, Inc. ICTRP: EUCTR2009-013174-41-BE. AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients with Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy - AFFIRM [online]. Stand: 22.01.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013174-41-BE [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(612)		ICTRP: EUCTR2009-013174-41-GB	Medivation, Inc. ICTRP: EUCTR2009-013174-41-GB. AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients with Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy - AFFIRM [online]. Stand: 28.02.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013174-41-GB [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(613)	13-000714	ClinicalTrials.gov: NCT01990196	Jonsson Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT01990196. Neoadjuvant Phase 2 Study Comparing the Effects of AR Inhibition With/Without SRC or MEK Inhibition in Prostate Cancer [online]. Stand: 08.11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990196 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(614)		ICTRP: NCT01990196	Jonsson Comprehensive Cancer Center. ICTRP: NCT01990196. Randomized, Open-label, Neoadjuvant Phase 2 Study Comparing the Effects of AR Inhibition With and Without SRC or MEK Inhibition on the Development of EMT in Prostate Cancer [online]. Stand: 18.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01990196 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(615)	UMCC 2017.163 (FORCE)	ClinicalTrials.gov: NCT03556904	University of Michigan Rogel Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT03556904. FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE) [online]. Stand: 14.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556904 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(616)		ICTRP: NCT03556904	University of Michigan Rogel Cancer Center. ICTRP: NCT03556904. FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE): A Phase II Randomized Trial [online]. Stand: 22.10.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556904 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(617)	CDR0000455008 (STAMPEDE)	ClinicalTrials.gov: NCT00268476	Medical Research Council. ClinicalTrials.gov: NCT00268476. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) [online]. Stand: 21.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268476 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(618)		ICTRP: ISRCTN78818544	Medical Research Council (UK). ICTRP: ISRCTN78818544. Systemic therapy in advanced or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy [online]. Stand: 10.12.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78818544 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(619)	CABACARE	ClinicalTrials.gov: NCT03356912	Consorzio Oncotech. ClinicalTrials.gov: NCT03356912. CABAzitaxel With or Without Prednisone in Patients With Metastatic CAstration REsistant Prostate Cancer Progressed During or After a Previous Docetaxel-based Chemotherapy [online]. Stand: 14.12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356912 [Zugriff: 16.03.2020]. 2017.
(620)	HEAT01 (HEAT)	EU Clinical Trials Register: 2017-000099-27	The Department of Urology. EU Clinical Trials Register: 2017-000099-27. Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000099-27 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(621)		ICTRP: EUCTR2017-000099-27-DK	The Department of Urology. ICTRP: EUCTR2017-000099-27-DK. Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial - HEAT [online]. Stand: 11.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000099-27-DK [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(622)	TOK-200-15	EU Clinical Trials Register: 2014-005079-10	Tokai Pharmaceuticals Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-005079-10. ARMOR3-SV: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Controlled Study of Galeterone Compared with Enzalutamide in Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005079-10 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(623)	ATLANTIS_2015	EU Clinical Trials Register: 2015-003249-25	NHS Greater Glasgow & Clyde. EU Clinical Trials Register: 2015-003249-25. An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(624)		ICTRP: ISRCTN25859465	NHS Greater Glasgow and Clyde. ICTRP: ISRCTN25859465. An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer [online]. Stand: 14.01.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN25859465 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(625)	XL184–306	EU Clinical Trials Register: 2012-001426-99	Exelixis, Inc. EU Clinical Trials Register: 2012-001426-99. A Phase 3, randomized, double-blind, controlled trial of cabozantinib (XL184) vs. mitoxantrone plus prednisone in men with previously treated symptomatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(626)	C21004	EU Clinical Trials Register: 2010-018661-35	Millennium Pharmaceuticals, Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-018661-35. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK-700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018661-35 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(627)		ICTRP: PER-058-11	Millennium Pharmaceuticals, Inc. ICTRP: PER-058-11. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER TRIAL COMPARING ORTERONEL (TAK-700) PLUS PREDNISONE WITH PLACEBO PLUS PREDNISONE IN PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-NAIVE METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-058-11 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(628)	ARN-AR18-CT-102	EU Clinical Trials Register: 2013-004405-30	Arno Therapeutics Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-004405-30. A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004405-30 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(629)	ISIS 183750-CS3	EU Clinical Trials Register: 2010-022239-12	Isis Pharmaceuticals, Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-022239-12. A Phase 1b/2 Study of Docetaxel and Prednisone, with or without ISIS 183750 (an eIF4E Inhibitor), inPatients with Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022239-12 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(630)	ODX-002	EU Clinical Trials Register: 2014-002054-39	DexTech Medical AB. EU Clinical Trials Register: 2014-002054-39. A randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre phase II study to evaluate efficacy and tolerability of ODX (Osteodex) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002054-39 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(631)	C-II-010 (CAINTA)	EU Clinical Trials Register: 2013-005504-34	Cesar Central European Society for Anticancer Drug Research - EWIV. EU Clinical Trials Register: 2013-005504-34. Randomized phase II CAbazitaxel dose Individualization and Neutropenia prevention TriAl (CAINTA) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005504-34 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(632)	PSMA-617-01	EU Clinical Trials Register: 2018-000459-41	Endocyte, I., , A Novartis Company. EU Clinical Trials Register: 2018-000459-41. VISION: An international, prospective, open label, multicenter, randomized Phase 3 study of 177LU-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000459-41 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(633)	JPRN-UMIN000031347	ICTRP: JPRN-UMIN000031347	Fujita Health University. ICTRP: JPRN-UMIN000031347. The effect of Enzalutamide and Radium-233 chloride for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastasis [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031347 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(634)	C21005	EU Clinical Trials Register: 2010-018662-23	Millennium Pharmaceuticals, Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-018662-23. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK 700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Progressed During or Following Docetaxel-based Therapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018662-23 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(635)	18426	ClinicalTrials.gov: NCT03704519	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT03704519. Imaging Study to Compare Effects of Darolutamide and Enzalutamide With Respect to Placebo on the Blood Flow in the Brain in Healthy Male Volunteers. [online]. Stand: 06.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704519 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(636)		ICTRP: NCT03704519	Bayer. ICTRP: NCT03704519. A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Open-label, Three Period Crossover Study to Investigate the Effect of Darolutamide and Enzalutamide on Cerebral Blood Flow in Healthy Male Volunteers. [online]. Stand: 06.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704519 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(637)	PROTRACT	ClinicalTrials.gov: NCT04015622	British Columbia Cancer Agency. ClinicalTrials.gov: NCT04015622. PROTRACT (PROstate Cancer TReatment Optimization Via Analysis of Circulating Tumour DNA) Study (PROTRACT) [online]. Stand: 11.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015622 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(638)		ICTRP: NCT04015622	British Columbia Cancer Agency. ICTRP: NCT04015622. PROTRACT (PROstate Cancer TReatment Optimization Via Analysis of Circulating Tumour DNA) Study: a Randomized Phase II Trial Comparing Biomarker Directed Therapy Versus Clinician's Choice of Enzalutamide or Docetaxel in Patients With Advanced Prostate Cancer Post Abiraterone [online]. Stand: 22.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015622 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(639)	MP-02-2018-7545 (CABPOSTAAT)	ClinicalTrials.gov: NCT03764540	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). ClinicalTrials.gov: NCT03764540. Docetaxel Versus Cabazitaxel Post Abiraterone or Enzalutamide (CABPOSTAAT) [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764540 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(640)		ICTRP: NCT03764540	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). ICTRP: NCT03764540. Randomized Phase II Study of Docetaxel Versus Cabazitaxel Post Abiraterone or Enzalutamide Progression [online]. Stand: 22.07.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03764540 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(641)	ProBio	ClinicalTrials.gov: NCT03903835	Henrik Grönberg. ClinicalTrials.gov: NCT03903835. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (ProBio) [online]. Stand: 02.12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903835 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(642)		EU Clinical Trials Register: 2018-002350-78	Karolinska Institute. EU Clinical Trials Register: 2018-002350-78. ProBio : An outcome-adaptive and randomized multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(643)		ICTRP: EUCTR2018-002350-78-SE	Karolinska Institute. ICTRP: EUCTR2018-002350-78-SE. ProBio : An outcome-adaptive and randomized multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC) [online]. Stand: 19.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002350-78-SE [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(644)		ICTRP: NCT03903835	Henrik Grönberg. ICTRP: NCT03903835. ProBio: An Outcome-adaptive and Randomized Multi-arm Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03903835 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(645)	HC1119-CS-03 (PROCADE)	ClinicalTrials.gov: NCT03850795	Hinova Pharmaceuticals USA, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03850795. HC-1119 Versus Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 25.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850795 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(646)		ICTRP: NCT03850795	Hinova Pharmaceuticals USA, Inc. ICTRP: NCT03850795. PROCADE: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Non-inferiority, Efficacy and Safety Study of Oral HC-1119 Versus Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 04.03.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850795 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(647)	PC18-1005 (ESCALATE)	ClinicalTrials.gov: NCT04237584	MANA RBM. ClinicalTrials.gov: NCT04237584. A Study Comparing ARB With Radium-223 vs ARB Therapy With Placebo and the Effect Upon Survival for mCRPC Patients (ESCALATE) [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237584 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(648)		ICTRP: NCT04237584	MANA RBM. ICTRP: NCT04237584. ESCALATE, A Phase III Randomized Study Comparing Enzalutamide or Darolutamide With Radium-223 vs Enzalutamide or Darolutamide With Placebo and the Effect Upon Symptomatic Skeletal Event-Free Survival for mCRPC Patients [online]. Stand: 02.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04237584 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(649)	3475-641 (MK-3475-641/KEYNOTE-641)	ClinicalTrials.gov: NCT03834493	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT03834493. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-3475-641/KEYNOTE-641) [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834493 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(650)		EU Clinical Trials Register: 2018-004117-40	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2018-004117-40. A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-641) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004117-40 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(651)		ICTRP: NCT03834493	Merck Sharp & Dohme Corp. ICTRP: NCT03834493. A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-641) [online]. Stand: 02.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834493 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(652)	7339-010 (MK-7339-010/KEYLYNK-010)	ClinicalTrials.gov: NCT03834519	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT03834519. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-7339-010/KEYLYNK-010) (KEYLYNK-010) [online]. Stand: 12.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834519 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(653)		EU Clinical Trials Register: 2018-004118-16	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2018-004118-16. A Phase 3, Randomized Open-label Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants with Metastatic Castrationresistant Prostate Cancer (mCRPC) Who are Unselected for Homologous Recombination Repair Defects and Have Failed Prior Treatment with One Next generation Hormonal Agent (NHA) and Chemotherapy (KEYLYNK-010) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004118-16 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(654)		ICTRP: NCT03834519	Merck Sharp & Dohme Corp. ICTRP: NCT03834519. A Phase 3, Randomized Open-label Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Who Are Unselected for Homologous Recombination Repair Defects and Have Failed Prior Treatment With One Next-generation Hormonal Agent (NHA) and Chemotherapy (KEYLYNK-010) [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834519 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(655)	3475-991 (MK-3475-991/KEYNOTE-991)	ClinicalTrials.gov: NCT04191096	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT04191096. Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (MK-3475-991/KEYNOTE-991) [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191096 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(656)		2019-003633-41	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2019-003633-41. A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus ADT Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (KEYNOTE-991) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003633-41 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(657)	3475-991 (MK-3475-991/KEYNOTE-991) (Fortsetzung)	ICTRP: NCT04191096	Merck Sharp & Dohme Corp. ICTRP: NCT04191096. A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus ADT Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (KEYNOTE-991) [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191096 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(658)	Meet-Uro4	ClinicalTrials.gov: NCT04139772	National Cancer Institute, Naples. ClinicalTrials.gov: NCT04139772. Docetaxel or Hormone Therapy as Second Line Treatment in Patients With Asymptomatic or Oligosymptomatic Metastatic Castration-resistent Prostate Cancer (mCRPC) Progressing After Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 25.10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139772 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(659)		ICTRP: NCT04139772	National Cancer Institute, Naples. ICTRP: NCT04139772. A Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Docetaxel or Hormone Therapy as Second Line Treatment in Patients With Asymptomatic or Oligosymptomatic Metastatic Castration-resistent Prostate Cancer (mCRPC) Progressing After Abiraterone or Enzalutamide. [online]. Stand: 04.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04139772 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(660)	PB-PG-0816-20043	ICTRP: ISRCTN10246848	Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust. ICTRP: ISRCTN10246848. The Prostate Cancer Androgen Receptor Splice Variant 7 Biomarker Study - a multicentre randomised feasibility trial of biomarker-guided personalised treatment in patients with advanced prostate cancer [online]. Stand: 21.01.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10246848 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(661)	1095-2301 (ARROW)	ClinicalTrials.gov: NCT03939689	Progenics Pharmaceuticals, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03939689. Study of I-131-1095 Radiotherapy in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Who Are Chemotherapy Naive and Have Progressed on Abiraterone (ARROW) [online]. Stand: 05.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939689 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(662)		ICTRP: NCT03939689	Progenics Pharmaceuticals, Inc. ICTRP: NCT03939689. A Multicenter, Randomized, Controlled Phase 2 Study: Efficacy and Safety of I-131-1095 Radiotherapy in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Who Are 18F-DCFPyL Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA)-Avid, Chemotherapy-naive, and Progressed on Abiraterone [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939689 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(663)	GT0918-US-1002	ClinicalTrials.gov: NCT03899467	Suzhou Kintor Pharmaceutical Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03899467. the Safety and Tolerability of Proxalutamide (GT0918) in Subjects With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899467 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(664)		ICTRP: NCT03899467	Suzhou Kintor Pharmaceutical Inc. ICTRP: NCT03899467. An Extended/Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GT0918 in Subjects With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Who Failed Either Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 30.09.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899467 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(665)	18HH4804 (IP2-ATLANTA)	ClinicalTrials.gov: NCT03763253	Imperial College London. ClinicalTrials.gov: NCT03763253. Adjuvant Treatments to the Local Tumour for Metastatic Prostate Cancer: Assessment of Novel Treatment Algorithms (IP2-ATLANTA) [online]. Stand: 23.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763253 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(666)	RN5609C00	EU Clinical Trials Register 2018-004321-86	BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH. EU Clinical Trials Register: 2018-004321-86. First-in-human, dose titration and expansion trial to evaluate safety, immunogenicity and preliminary efficacy of W_pro1 in patients with metastatic castration resistant prostate cancer and W_pro1 in combination with cemiplimab and/or goserelin acetate in patients with high-risk, localized prostate cancer. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004321-86 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(667)	UR1840	EU Clinical Trials Register: 2018-003461-34	Department of Oncology, Herlev & Gentofte Hospital. EU Clinical Trials Register: 2018-003461-34. Randomised phase 2 trial of stereotactic body radiation therapy, SBRT of a soft tissue metastasis in combination with checkpoint inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003461-34 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(668)	MK-3475-921 (KEYNOTE-921)	EU Clinical Trials Register: 2018-004116-22	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2018-004116-22. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) who have Progressed on a Next Generation Hormonal Agent (NHA) (KEYNOTE-921) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004116-22 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(669)	SAKK08/16	EU Clinical Trials Register: 2016-003996-23	SAKK. EU Clinical Trials Register: 2016-003996-23. ODM-201 maintenance therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with one novel hormonal agent first line and nonprogressive disease after second line treatment with a taxane: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase II trial [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003996-23 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(670)	SRA737-03	EU Clinical Trials Register: 2017-004927-56	Sierra Oncology, Inc. EU Clinical Trials Register: 2017-004927-56. A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter Dose-ranging Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of SRA737 in Combination With Niraparib in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004927-56 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(671)	ESTO2	EU Clinical Trials Register: 2016-004774-17	Tampereen yliopisto, Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta. EU Clinical Trials Register: 2016-004774-17. Impact of atorvastatin on prostate cancer progression after initiation of androgen deprivation therapy – lipid metabolism as a novel biomarker to predict prostate cancer progression – phase 3, double-blind randomized clinical trial [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004774-17 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(672)	ADVANCE	EU Clinical Trials Register: 2017-001992-22	University of Oxford. EU Clinical Trials Register: 2017-001992-22. Phase II open label randomised safety and efficacy study of the viral vectored ChAd-MVA 5T4 vaccine in combination with PD-1 checkpoint blockade in low- or intermediate-risk localized or locally advanced prostate cancer and advanced metastatic prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001992-22 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E3			
(673)	180070	ClinicalTrials.gov: NCT03478904	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT03478904. Study to Compare Capsule and Liquid Formulations of Enzalutamide After Single Dose Administration Under Fasting Conditions in Prostate Cancer [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478904 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(674)		ICTRP: NCT03478904	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT03478904. Study to Compare Capsule and Liquid Formulations of Enzalutamide After Single Dose Administration Under Fasting Conditions in Prostate Cancer [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478904 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(675)	RTOG 3506 (STEEL)	ClinicalTrials.gov: NCT03809000	RTOG Foundation, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03809000. A Study of Salvage Radiotherapy With or Without Enzalutamide in Recurrent Prostate Cancer Following Surgery (STEEL) [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809000 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(676)		ICTRP: NCT03809000	RTOG Foundation, Inc. ICTRP: NCT03809000. STEEL: A Randomized Phase II Trial of Salvage Radiotherapy With Standard vs Enhanced Androgen Deprivation Therapy (With Enzalutamide) in Patients With Post-Prostatectomy PSA Recurrences With Aggressive Disease Features [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809000 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E4			
(677)	9785-MA-3051	ClinicalTrials.gov: NCT02918968	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02918968. Study on Enzalutamide and Flutamide in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918968 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(678)		ICTRP: NCT02918968	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT02918968. A Randomized Phase IV Study Comparing Enzalutamide Versus Flutamide in CRPC Patients Who Have Failed Combined Androgen Blockade Therapy With Bicalutamide Plus ADT [online]. Stand: 09.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918968 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(679)	OCUU-CRPC	ClinicalTrials.gov: NCT02346578	Taro Iguchi, MD PHD. ClinicalTrials.gov: NCT02346578. Comparative Study of Alternative Antiandrogen (AA) Therapy and Early Initiating of Enzalutamide for Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) After Combined Androgen Blockade (CAB) Therapy [online]. Stand: 23.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346578 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(680)		ICTRP: NCT02346578	Taro Iguchi, MD, PHD. ICTRP: NCT02346578. Multicenter, Prospective, Randomised and Comparative Study of AA Therapy and Early Administrating Enzalutamide in Participants With CRPC Previously Treated With CAB Therapy Using Bicalutamide. [online]. Stand: 04.02.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346578 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(681)		ICTRP: JPRN-UMIN000016301	Department of Urology, Osaka City University. ICTRP: JPRN-UMIN000016301. Multicenter, prospective, randomised and comparative study of alternative anti-androgen (AA) therapy and early initiating enzalutamide for castration-resistant prostate cancer (CRPC) after combined androgen blockade (CAB) therapy with bicalutamide. [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016301 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E4			
(682)	9785-CL-0003	ClinicalTrials.gov: NCT01902251	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01902251. Relative Bioavailability Study of Enzalutamide in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 09.09.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902251 [Zugriff: 16.03.2020]. 2014.
(683)		ICTRP: NCT01902251	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01902251. A Phase I, Open-label, Randomized, Parallel, Relative Bioavailability Study Comparing a Capsule and a Tablet Formulation of Enzalutamide Following Multiple Once Daily Doses of 160 mg Enzalutamide in Male Subjects With Prostate Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902251 [Zugriff: 16.03.2020]. 2015.
(684)	MDV3100-09 (STRIVE)	ClinicalTrials.gov: NCT01664923	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01664923. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Men With Prostate Cancer (STRIVE) [online]. Stand: 30.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664923 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(685)		ICTRP: NCT01664923	Pfizer. ICTRP: NCT01664923. Strive: A Multicenter Phase 2, Randomized, Double-blind, Efficacy And Safety Study Of Enzalutamide Vs. Bicalutamide In Men With Prostate Cancer Who Have Failed Primary Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: 12.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664923 [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(686)	JPRN-UMIN000015529	ICTRP: JPRN-UMIN000015529	Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Department of Integrative Cancer Therapy and Urology. ICTRP: JPRN-UMIN000015529. A multicenter randomized Phase III trial of enzalutamide versus abiraterone as a first-line endocrine therapy for castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: 02.04.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015529 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E4			
(687)	20609 (DaroAcT)	ClinicalTrials.gov: NCT04157088	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT04157088. Study to Compare the Effects of Drug Darolutamide and Drug Enzalutamide on Physical Function, Including Balance and Daily Activity, in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) (DaroAcT) [online]. Stand: 21.02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157088 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(688)		ICTRP: NCT04157088	Bayer. ICTRP: NCT04157088. A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 2b Study to Evaluate Physical Function, Including Balance and Daily Activity, in Participants With Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Darolutamide or Enzalutamide [online]. Stand: 02.03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04157088 [Zugriff: 16.03.2020]. 2020.
(689)	UMCN-AKF-18.01 (REDOSE)	ClinicalTrials.gov: NCT03927391	Radboud University. ClinicalTrials.gov: NCT03927391. Effect of a Reduced Dose Enzalutamide in Frail (m)CRPC Patients on Cognitive Side Effects (REDOSE) [online]. Stand: 31.07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927391 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.
(690)		EU Clinical Trials Register: 2018-000779-33	Radboud University Medical Center. EU Clinical Trials Register: 2018-000779-33. Effect of a reduced dose on cognitive side effects of enzalutamide in frail mCRPC patients [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000779-33 [Zugriff: 16.03.2020]. 0000.
(691)		ICTRP: EUCTR2018-000779-33-NL	Radboud University Medical Center. ICTRP: EUCTR2018-000779-33-NL. Effect of a reduced dose on cognitive side effects of enzalutamide in frail mCRPC patients [online]. Stand: 12.11.2018. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000779-33-NL [Zugriff: 16.03.2020]. 2018.
(692)		ICTRP: NCT03927391	Radboud University. ICTRP: NCT03927391. Effect of a Reduced Dose on Cognitive Side Effects of Enzalutamide in Frail (Metastatic) Castration-resistant Prostate Cancer Patients (REDOSE) [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03927391 [Zugriff: 16.03.2020]. 2019.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROSPER

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die PROSPER-Studie ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid gegenüber Placebo bei Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (Hochrisiko-nmCRPC) untersuchte. Alle Patienten mussten ihre ADT während der Studie beibehalten (LHRH-Agonisten/Antagonisten, sofern keine operative Kastration in der Vorgeschichte durchgeführt wurde). **Primäres Zielkriterium** 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Enzalutamid gegenüber Placebo, erhoben anhand des Metastasen-freien Überlebens **Sekundäre Zielkriterien** 1. Beurteilung des Vorteils von Enzalutamid gegenüber Placebo, erhoben anhand folgender Endpunkte: - Zeit bis zur PSA-Progression - Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie - Gesamtüberleben (OS) - Zeit bis zur Schmerzprogression - Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie - Chemotherapie-freies krankheitsspezifisches Überleben - Chemotherapie-freies Überleben - PSA-Ansprechen - Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand der Fragebögen *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels* (EQ-5D-5L) und des *Quality of Life Questionnaire-Prostate* 25 (QLQ-PR25) Moduls 2. Beurteilung der Sicherheit *Open-Label*-Periode: Nachdem in der Studie PROSPER der primäre Wirksamkeitsendpunkt des „Metastasisfreien Überlebens (MFS)“ erreicht und das etablierte

		Sicherheitsprofil von Enzalutamid bestätigt wurde, folgte die Aufhebung der Verblindung für alle Patienten. Geeignete Patieten erhalten in der *Open-Label*-Periode Enzalutamid nach Ermessen des Prüfarztes. Bei Patienten, die noch keine radiographische Progression aufwiesen, wurden nach Entscheidung des Prüfarztes Röntgenaufnahmen (CT/MRT und Knochenscan) bis zum Nachweis einer radiographischen Progression durchgeführt. Die Behandlung mit Enzalutamid im Rahmen der unverblindeten Behandlungsphase konnte nach Ermessen des Prüfarztes auch nach radiographischer Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Patienten, die nicht an der *Open-Label*-Periode teilgenommen oder die Einwilligung zur weiteren Behandlung zurückzogen haben, gingen gemäß dem Studienprotokoll in die Langzeit-Nachbeobachtung über. Die *Open-Label*-Periode mit Enzalutamid wurde beim Eintritt einer Krankheitsprogression gestoppt, insofern nach Meinung des Prüfarztes kein zusätzlicher klinischer Nutzen für die Fortsetzung der Behandlung mit Enzalutamid bestand. Langzeit-*Follow-up D*aten (einschließlich Überlebensstatus, neue antineoplastische Therapien zur Behandlung des Prostatakarzinoms, skelettbezogene Ereignisse und Behandlungen für eine lokalregionäre Progression) werden alle 16 Wochen erhoben. Tag 1 der *Open-Label*-Periode begann, nachdem die Einverständniserklärung der Patienten unterzeichnet und überprüft wurde. Patienten, die sich dazu entschieden haben nicht die *Open-Label*-Periode fortzusetzen, mussten die Behandlung abbrechen und innerhalb von etwa 30 Tagen nach Einnahme der letzten Studienmedikation zur *Safety-Follow-up* Visite zurückkehren. Die Studienzentren mussten alle Tag 1 Visiten der *Open-Label*-Periode innerhalb von 16 Wochen nach der Genehmigung dieses Protokoll *Amendments* durch das IRB / EG abgeschlossen haben. Patienten, die nach der Aufhebung der Verblindung jegliche andere Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms erhalten haben, waren nicht für die Teilnahme an der *Open-Label-Extension* mit Enzalutamid in Frage.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, in Parallelgruppen durchgeführte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Gabe von 160 mg Enzalutamid pro Tag gegenüber der oralen Gabe von Placebo. Das Zuteilungsverhältnis auf die beiden Behandlungsgruppen betrug 2:1, mit 933 Patienten im Enzalutamid-Arm versus 468 Patienten im Placebo-Arm.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll wurde auf den 29. März 2013 datiert. Insgesamt wurden während der verblindeten Studienzeit drei Protokolländerungen („*changes in amendment*“) durchgeführt und wirksam. Sie standen im Zusammenhang mit der Durchführung der Studie sowie der geplanten Analysen.

		Amendment 1 (16. Mai 2017) Das Protokoll MDV3100-14 (C3431005) wurde überarbeitet, um - die Anforderung für eine Fortführung einer gezielten Knochentherapie für die Gesundheit der Knochen während der Studie für Patienten, die vier Wochen vor Randomisierung eine Bisphosphonat-Therapie oder Denosumab erhalten haben, zu spezifizieren; - eine Rationale zur Verfügung zu stellen, weshalb eine Progression nicht zum Abbruch der Studienmedikation führt: - Informationen zur Methode der Berechnung der PSA-DT zur Verfügung zu stellen; - eine Rationale für die Erlaubnis des Gebrauchs von Begleitmedikationen zu bieten, welche den Krampfanfall-Schwellenwert herabsetzten - und um die Bestimmung radiographischer Ereignisse für den primären Wirksamkeitsendpunkt zu präzisieren. Zusätzlich wurde das Akronym für den klinischen Studiennamen im Studientitel ergänzt. **Amendment 2 (31. Mai 2017)** Das primäre Ziel des zweiten *Amendments* lag in der Überarbeitung des Zeitpunkts und Plans der Analyse des primären Endpunkts MFS sowie der sekundären Endpunkte, basierend auf den Ergebnissen der nmCRPC-Subgruppe aus der Phase-II-Studie (MDV3100-09) und den Ergebnissen zweier anderer kontrollierter Studien zu Enzalutamid in Chemotherapie-naiven metastasierten CRPC-Patienten (MDV3100-03 und 9785-CL-0222). Als das Studienprotokoll der Studie MDV3100-14 ursprünglich entworfen wurde, war ein wichtiger Faktor im Entscheidungsprozess hinsichtlich der Kopplung der Analysen des MFS und OS (ein wichtiger sekundärer Endpunkt) der geschätzte 7-monatige Unterschied in der Zeit bis zur Reife der Analysen. Jedoch wurde, basierend auf der letzten verblindeten Ereignisrate, der Unterschied in der Zeit bis zur Reife der Analysen auf mehr als 2 Jahre hochgerechnet. Das MFS wurde als geeignetes proximales Maß des Behandlungseffektes bei Männern mit nmCRPC und hohem Risiko für die Entwicklung einer metastasierten Erkrankung, in Folge der Relevanz als klinisch vorteilhaften Endpunkt, angesehen. Dieses *Amendment* entkoppelte die einzelne MFS-Analyse von der finalen OS-Analyse. Der statistische Analyseplan wurde dementsprechend angepasst. Das *Amendment* verringerte die anvisierte Stichprobengröße, da die reduzierte angestrebte *Hazard Ratio* weniger MFS-Ereignisse benötigte und eine geringere Anzahl an Patienten mit metastasiertem Karzinom in die Studie eingeschlossen wurden als erwartet. Das *Amendment* rief keine weiteren Änderungen hinsichtlich der Studiendurchführung oder den Eignungskriterien hervor. Außerdem wurde Medivation, Inc. zum 28. September 2016 eine hundertprozentige Tochtergesellschaft der Pfizer Inc. Medivation/Pfizer blieben Sponsor und die Verantwortung für beschleunigte und periodische Sicherheitsberichte wurden von ProductLife an Pfizer Inc. übertragen. **Amendment 3 (11. August 2017)** Die Überarbeitung der Testmethodik der sekundären Hauptendpunkte war das primäre Ziel dieses *Amendments*. Mit der Änderung wurde dem

		OS eine gesicherte Fehlerrate 1. Art zugewiesen und es wurde garantiert, dass das OS unabhängig vom Ergebnis der verbleibenden sekundären Hauptendpunkte getestet wird. Im Gegenzug wurde die Zeit bis zur PSA-Progression bei niedrigerer (0,02) Fehlerrate 1. Art getestet. **<u>Amendment 4 (26. Januar 2018)</u>** Aufnahme der Durchführung einer *Open-Label*-Extension Periode nach Erreichen des primären Zielkriteriums des „Metastasenfreien Überlebens (MFS)“.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden für die Teilnahme an der Studie berücksichtigt: 1. Patienten, die 18 Jahre alt oder älter sowie willig und fähig sind, eine Einverständniserklärung abzugeben. 2. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung, Siegelringzell- oder Kleinzellenhistologie. 3. Laufende ADT mit einem Gonadotropin-freisetzenden Hormonanologon oder einer vorherige bilaterale Orchiektomie, d. h. eine chirurgische oder medikamentöse Kastration. 4. Testosteron-Serumwert von ≤ 50 ng/dL (≤ 1,73 nmol/L) zum Zeitpunkt des *Screenings*. 5. Patienten, die eine Bisphosphonat-Therapie oder Denosumab erhalten haben, mussten für mindestens vier Wochen vor Randomisierung auf einer stabilen Dosis eingestellt sein. 6. Krankheitsprogression auf einer Androgendeprivations-therapie zum Zeitpunkt der Einschreibung in die Studie war definiert als ein mindestens dreimaliger Anstieg des PSA-Wertes (PSA1 < PSA2 < PSA3), lokal-laboratorisch erhoben (lokaler PSA-Wert), mit einem Intervall von ≥ 1 Woche zwischen jeder Bestimmung. 7. Der zuletzt verfügbare lokale PSA-Wert und der PSA-Wert zum Zeitpunkt des *Screenings*, erhoben durch das Zentrallabor (zentraler PSA-Wert) mussten bei ≥ 2 µg/L (2 ng/mL) liegen. Nach vorheriger Androgenrezeptor-Inhibitor-Therapie sollten ≥ 4 Wochen seit der letzten Einnahme vergangen sein. 8. Prostataspezifische Antigen-Verdopplungszeit (PSA-DT) ≤ 10 Monate, berechnet vom Sponsor unter Verwendung der Methode nach Pound et al (1999). 9. Kein vorheriger oder aktueller Nachweis einer metastasierten Erkrankung, erhoben anhand eines CTs/MRTs für Weichteilgewebserkrankungen und Ganzkörper-Radionuklid-Knochenszintigraphie bei Knochenerkrankungen. Bei Nachweis einer Läsion einer metastasierenden Erkrankung im Zuge der Durchführung einer Knochenszintigraphie war der Patient nur dann teilnahmeberechtigt, wenn ein zweites bildgebendes Verfahren (Röntgen, CT oder MRT) keinerlei Knochenmetastasen zeigte. Wenn die Bildgebungsergebnisse nicht eindeutig waren oder Konsistenz hinsichtlich der Metastasen aufzeigten, war der Patient an der Studie nicht teilnahmeberechtigt. Patienten mit Weichteilgewebserkrankungen im Beckenbereich waren

		teilnahmeberechtigt, wenn die Läsionen sich nicht als Zielläsionen herausstellten (zulässig waren z. B. Lymphknoten unterhalb der Aortenbifurkation, wenn die kurze Achse des größten Lymphknotens eine Länge von < 15 mm aufwies). 10. Asymptomatischer Prostatakrebs. 11. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-*Performance-Status* von 0 bis 1. 12. Geschätzte Lebenserwartung von ≥ 12 Monaten. 13. Fähigkeit die Studienmedikation zu schlucken und die Studienanforderungen zu erfüllen. 14. Männer und deren weiblicher Partner im gebärfähigem Alter mussten zwei akzeptierte Empfängnisverhütungsmethoden ab dem Zeitpunkt des *Screenings* bis 3 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation anwenden, wovon eine Methode ein Kondom beinhalten musste und die andere Methode eine der folgenden sein musste: 15. eine hormonelle Verhütung (oral, injiziert oder implantiert) 16. Setzen eines Intrauterinpessars oder intrauterinen Systems 17. eine zusätzliche Barrieremethode: Verschließende Kappen (Diaphragma oder Portiokappe) mit Spermizidschaum/ Gel/Film/Creme/Zäpfchen bei der Partnerin 18. Ligatur der Eileiter bei der Frau 19. Vasektomie, oder eine weitere Methode, die für mehr als sechs Monate zur Unfruchtbarkeit führt (z. B. bilaterale Orchiektomie). 20. Männer mussten bei Geschlechtsverkehr mit schwangeren Frauen zusätzlich ein Kondom anwenden **<u>Ausschlusskriterien</u>** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen: 21. Vorherige zytotoxische Chemotherapie, Aminoglutethimid, Ketoconazol, Abirateronacetat oder Enzalutamid für die Behandlung des Prostatakarzinoms oder eine frühere Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer Prüfsubstanz, die die Androgensynthese oder den Androgenrezeptor hemmt (außer der Patient wurde mit Placebo behandelt). 22. Hormonelle Behandlung (z. B. Androgenrezeptor-Inhibitoren, Estrogene, 5-α Reduktase-Inhibitoren) oder biologische Therapien (ausgenommen knochenerhaltende Wirkstoffe und Gonadotropinagonisten/-antagonisten) für Prostatakrebs innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung. 23. Einnahme einer Prüfsubstanz innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung. 24. Bekanntes oder vermutetes Vorhandensein von Hirnmetastasen oder einer aktiven leptomeningealen Erkrankung. 25. Vorausgegangenes invasives Karzinom, mit Ausnahme einer vollständigen Remission und einer geringen Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv, nach Meinung des „*Medical Monitors*“ und des Prüfarztes, innerhalb der letzten 3 Jahren vor Studienbeginn. 26. Absolute Neutrophilenzahl von < 1.000/µL, Thrombozytenzahl von < 100.000/µL und ein Hämoglobingehalt von

		< 6,2 mmol/L (10 g/dL) zum Zeitpunkt des *Screenings*. Dabei durften die Patienten keine Wachstumsfaktoren oder Bluttransfusionen innerhalb der letzten sieben Tage vor der hämatologischen Laborwertbestimmung zum Zeitpunkt des *Screenings* erhalten haben. 27. Gesamtbilirubin ≥ 1,5 mal höher als der obere Wert des Normbereichs (*Upper limit of Normal* [ULN]; außer bei Patienten mit der Diagnose des Morbus Meulengracht); Alanin Aminotransferase (ALT), oder Aspartat Aminotransferase (AST) ≥ 2,5 mal höher als der obere Wert des Normbereichs (ULN) zum Zeitpunkt des *Screenings*. 28. Kreatinin von > 2 mg/dL (177 µmol/L) zum Zeitpunkt des *Screenings*. 29. Albumin < 3,0 g/dL (30 g/L) zum Zeitpunkt des *Screenings*. 30. Vorgeschichte an Krampfanfällen oder anderen Zuständen, die Prädispositionen zu Krampfanfällen haben (z. B. vorheriger kortikaler Schlaganfall oder signifikantes Hirntrauma). Vorgeschichte eines Bewusstseinsverlusts oder einer transitorischen ischämischen Attacke innerhalb der letzten 12 Monate vor der Randomisierung. 31. Vorliegen einer klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankung, wie eine der Folgenden: 32. Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate vor dem *Screening* 33. Unkontrollierte Angina innerhalb der letzten 3 Monate vor dem *Screening* 34. Kongestive Herzinsuffizienz *New York Heart Association* (NYHA)-Grad 3 oder 4 oder Patienten mit einer Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz des NYHA-Grades 3 oder 4, außer wenn zum Zeitpunkt der *Screening*-Visite im Echokardiogramm oder in der Radionuklid-Angiografie (*multi-gated acquisition scan*) innerhalb der letzten drei Monate vor Randomisierung eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von ≥ 50% nachgewiesen werden konnte. 35. Vorgeschichte einer klinisch bedeutsamen ventrikulären Arrhythmie (z. B. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, *Torsades de pointes*). 36. Vorgeschichte eines AV-Block 2. Grades oder eines 3. Grades Herzblock ohne permanenten Schrittmacher. 37. Hypotonie mit einem systolischer Blutdruck < 86 mmHg zum Zeitpunkt des *Screening*s. 38. Bradykardie mit einer Herzfrequenz von < 45 Herzschlägen pro Minute im Elektrokardiogramm zum Zeitpunkt des *Screening*s. 39. Unkontrollierbare Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck > 170 mmHg oder einem diastolischen Blutdruck > 105 mmHg zum Zeitpunkt des *Screening*s. 40. Vorliegen einer gastrointestinalen Funktionsstörung, welche die Absorption beeinflusste (wie z. B. eine Gastrektomie, aktives Magengeschwür innerhalb der letzten 3 Monate vor der Randomisierung). 41. Ein größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten vier Wochen vor Randomisierung. 42. Hypersensibilitätsreaktionen gegenüber dem Arzneimittelwirkstoff oder eines anderen Bestandteils der

		Arzneimittelkapsel, eingeschlossen Labrasol, Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol. 43. Jegliche gleichzeitig vorliegende Erkrankung, Infektion oder Komorbidität, die die Fähigkeit der Studienteilnahme beeinträchtigte, die den Patienten vor ein außerordentliches Risiko stellte, oder die Interpretation der Daten verkomplizierte, im Ermessen des Prüfarztes oder des „*Medical Monitors*“. *Open-Label*-Periode: **Einschlusskriterien** Die Einschlusskriterien gelten für Patienten, die während der doppelblinden-Behandlungsphase Enzalutamid oder Placebo erhalten haben. Geeignete Patienten müssen alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen: 1. Patienten erhielten eine randomisierte doppelblinde Behandlung in der PROSPER-Studie 2. Die *Open-Label* Tag 1-Visite muss innerhalb von 16 Wochen nach der Genehmigung dieses *Amendments* und des Inkrafttretens am am Studienort erfolgen. 3. Patienten sind bereit die ADT mit einem GnRH-Analogon beizubehalten oder hatten eine bilaterale Orchiektomie. 4. Fähigkeit Enzalutamid zu schlucken und die Studienanforderungen zu erfüllen. 5. Während der gesamten Studie müssen Männer und deren weiblicher Partner im gebärfähigem Alter zwei akzeptierte Empfängnisverhütungsmethoden ab dem Zeitpunkt des Screenings bis 3 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation oder nach lokalen Richtlinien, wenn diese eine zusätzliche Beschreibung der Verhütungsmethoden erfordern, anwenden. Eine Methode musste ein Kondom beinhalten und die andere Methode eine der folgenden Optionen: a. eine hormonelle Verhütung (oral, injiziert oder implantiert) b. Setzen eines Intrauterinpessars oder intrauterinen Systems c. eine zusätzliche Barrieremethode: Verschließende Kappen (Diaphragma oder Portiokappe) mit Spermizidschaum/ Gel/Film/Creme/Zäpfchen bei der Partnerin d. Ligatur der Eileiter bei der Frau e. Vasektomie, oder eine weitere Methode, die für mehr als sechs Monate zur Unfruchtbarkeit führt (z. B. bilaterale Orchiektomie). 6. Männer erklären sich bereit, bei Geschlechtsverkehr mit schwangeren Frauen zusätzlich ein Kondom anzuwenden 7. Männer erklären sich bereit, während der Einnahme von Enzalutamid Spermaspenden zu vermeiden **Ausschlusskriterien** Die Ausschlusskriterien gelten nur für Patienten, die eine neue Behandlung mit Enzalutamid beginnen, nachdem sie Placebo als

		randomisierte Behandlung erhalten haben. Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen: 1. Einnahme von kommerziell erhältlichem Enzalutamid (Xtandi) 2. Patienten, die in der doppelblinden Behandlungsphase der Studie einen radiographischen Progress erfuhren und die Behandlung mit dem Prüfpräparat aus irgendeinem Grund abbrachen. Patienten, die in der doppelblinden Behandlungsphase der Studie einen radiographischen Progress erfuhren und die Behandlung gemäß Protokoll fortsetzten, durften an der *Open-Label*-Periode teilnehmen 3. Patienten, die nach der Entblindung jegliche andere Behandlung für das Prostatakarzinom begonnen haben 4. Patienten, die folgenden Erkrankungen aufweisen, welche die Teilnahme an der Studie gemäß Prüfarzt oder medizinischen Monitor behindern könnten: • Kardiovaskuläre Erkrankung • Dermatologische Erkrankung • Endokrine Erkrankung • Gastrointestinale Erkrankung • Hämatologische Erkrankung • Hepatische Erkrankung • Infektiöse Erkrankung • Metabolische Erkrankung • Neurologische Erkrankung • Psychische Erkrankung • Pulmonale Erkrankung • Renale Erkrankung • Sekundäre Malignität • Exzessiven Alkohol- oder Drogenmissbrauch 5. Vorhandensein von aktuellen oder früher behandelten Hirnmetastasen oder einer aktiven leptomeningealen Erkrankung 6. Vorgeschichte an Krampfanfällen oder anderen Zuständen, die Prädispositionen zu Krampfanfällen haben 7. Bei Vorliegen von folgendem: a. Gesamtbilirubin ≥ 1,5 mal höher als der obere Wert des Normbereichs (*Upper limit of Normal* [ULN]; außer bei Patienten mit der Diagnose der Gilbert‘s Erkrankung) b. Alanin Aminotransferase (ALT), oder Aspartat Aminotransferase (AST) ≥ 2,5 mal höher als der obere Wert des Normbereichs (ULN) zum Zeitpunkt des *Screenings* c. Patienten mit dokumentierten Lebermetastasen und ALT und AST Werte ≥ 5 mal höher als der obere Wert des Normbereichs (ULN) d. Absolute Neutrophilenzahl von < 1.000/µL, Thrombozytenzahl von < 100.000/µL und ein Hämoglobingehalt von < 6,2 mmol/L (10 g/dL) zum

		Zeitpunkt des *Screenings*. Dabei durften die Patienten keine Wachstumsfaktoren oder Bluttransfusionen innerhalb der letzten sieben Tage vor der hämatologischen Laborwertbestimmung zum Zeitpunkt des *Screenings* erhalten haben. Albumin < 3,0 g/dL (30 g/L) zum Zeitpunkt des *Screenings* 8. Kreatinin von > 2 mg/dL (177 µmol/L) zum Zeitpunkt des *Screenings*
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie an 254 Studienzentren in 32 Ländern durchgeführt: USA (25 Studienzentren), Kanada (15 Studienzentren), Österreich (2 Studienzentren), Belgien (5 Studienzentren), Dänemark (5 Studienzentren), Finnland (5 Studienzentren), Frankreich (20 Studienzentren), Deutschland (6 Studienzentren), Griechenland (5 Studienzentren), Italien (9 Studienzentren), Niederlande (4 Studienzentren), Polen (5 Studienzentren), Russland (4 Studienzentren), Serbien (4 Studienzentren), Slowakei (7 Studienzentren), Spanien (10 Studienzentren), Schweden (6 Studienzentren), Türkei (4 Studienzentren), Ukraine (5 Studienzentren), Großbritannien (10 Studienzentren), Australien (23 Studienzentren), Neuseeland (4 Studienzentren), China (20 Studienzentren), Hong Kong (3 Studienzentren), Korea (7 Studienzentren), Malaysia (3 Studienzentren), Singapur (2 Studienzentren), Taiwan (11 Studienzentren), Thailand (4 Studienzentren), Argentinien (5 Studienzentren), Brasilien (13 Studienzentren) und Chile (3 Studienzentren). Die Studienzentren wurden in die folgenden drei Regionen aufgeteilt: Nordamerika, Europa und Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienpatienten wurden auf zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1 randomisiert: 1. Orale Gabe von 160 mg Enzalutamid pro Tag, aufgeteilt auf vier Einzeldosen à 40 mg in Kapselform 2. Orale Gabe von Placebo-Kapseln in derselben Art und Häufigkeit wie die Gabe von Enzalutamid. Die Studienmedikation sollte am Stück zur selben Zeit jeden Tag geschluckt werden ohne kauen, auflösen oder öffnen der Kapseln. Die Einnahme kann zum Essen, aber auch unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Dosisreduktionen auf 120 mg oder 80 mg pro Tag waren unter Enzalutamid erlaubt. Patienten erhielten ein kindersicheres Gefäß mit der Studienmedikation für 31 Tage. Die Patienten wurden belehrt alle Gefäße der Studienmedikation (benutzt oder unbenutzt) zu jeder Visite mitzubringen. Neben der Studienmedikation wurde die ADT beibehalten, es sei denn die Patienten wiesen eine bilaterale Orchiektomie in der Vorgeschichte auf. <u>*Open-Label*-Periode:</u> Die Aministration der Studienmedikation und Intervention verliefen analog zur doppelblinden Behandlungsphase der Studie PROSPER.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	**<u>Primäres Zielkriterium</u>** 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Enzalutamid gegenüber

	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Placebo, erhoben anhand des Metastasen-freien Überlebens **<u>Sekundäre Zielkriterien</u>** 2. Beurteilung des Vorteils von Enzalutamid gegenüber Placebo erhoben anhand folgender Endpunkte: - Zeit bis zur PSA-Progression - Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie - Gesamtüberleben (OS) - Zeit bis zur Schmerzprogression - Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie - Chemotherapie-freies krankheitsspezifisches Überleben - Chemotherapie-freies Überleben - PSA-Ansprechen - Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand der Fragebögen *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels* (EQ-5D-5L) und des *Quality of Life Questionnaire-Prostate* 25 (QLQ-PR25) Moduls - Beurteilung der Sicherheit **<u>Definition der Zielkriterien</u>** <u>Metastasen-freies Überleben (MFS):</u> Das Metastasen-freie Überleben (MFS) wurde für die ITT-Population ausgewertet. Das MFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer radiographischen 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 radiographischen Progression, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Primäranalyse wurden sowohl geplante als auch ungeplante radiographische Bewertungen für die Bestimmung eines Ereignisses einbezogen. War zum Zeitpunkt der Datenanalyse für die Patienten keine radiographische Progression bzw. der Tod bekannt, so wurden diese zum zuletzt verfügbaren Zeitpunkt der bildgebenden Beurteilung der Metastasen zensiert. Patienten, die die Einnahme von Androgenrezeptor-Wirkstoffen (z. B. Bicalutamid, Flutamid oder Nilutamid) begonnen und keine Metastasen vorliegen haben (bewertet durch BICR), wurden nicht für die Primäranalyse des MFS zensiert. Die Bewertung des primären Endpunkts MFS beinhaltete die radiographische Beurteilung von Knochenerkrankungen mittels Knochenszintigrafie sowie die Beurteilung einer Weichteilgewebserkrankung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Die Verwendung eines CT oder MRT war abhängig von der lokalen Verfügbarkeit in den Studienzentren. Bei den Patienten wurde dieselbe bildgebende Methode bis zum Studienende beibehalten. Alle Studienaufnahmen wurden lokal im Studienzentrum ausgelesen und der zentralen Bildgebungs-Abteilung zum BICR eingereicht. Jedes Studienzentrum bestimmte einen Radiologen oder Prüfarzt als den primären radiologischen Reviewer, um sicherzugehen, dass alle

		Aufnahmen konsistent gemäß Protokoll ausgelesen wurden. Eine Knochenszintigrafie bestand aus fünf Regionen einschließlich Schädel, Brustkorb, Wirbelsäule, Becken und Extremitäten. Eine radiographische Progression für Knochenerkrankungen war definiert als das Auftreten von einer oder mehreren metastasierten Läsionen im Knochenscan. Wurden die Knochenläsionen nur in einer singulären Region gefunden, musste die Progression mit einer zweiten bildgebenden Methode (CT oder MRT) bestätigt werden. Bei Auftreten von metastasierten Läsionen in zwei oder mehr der fünf Regionen im Knochenscan war keine Bestätigung mittels einer zweiten bildgebenden Methode notwendig. Die Beurteilung der Weichteilgewebserkrankung erfolgte mittels CT oder MRT. Eine radiographische Progression war gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 definiert. <u>Zeit bis zur PSA-Progression:</u> Der Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ war gemäß der Leitlinien der *Prostate Cancer Working Group* 2 (PCWG2) definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten PSA-Werts, welcher einer PSA-Progression zeigte und anschließend bestätigt wurde. Patienten, welche keine bestätigte PSA-Progression zum Zeitpunkt der Analyse aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bestimmung des PSA-Werts vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Für Patienten mit einer Abnahme des PSA-Wertes in Woche 17, war das Datum der PSA-Progression definiert als das Datum an dem ein Anstieg um ≥ 25 % und einem absoluten Anstieg des PSA-Wertes von ≥ 2 µg/L (2 ng/mL) über dem Nadir dokumentiert wurde. Dieser PSA-Wert musste mindestens drei Wochen später durch einen zweiten nachfolgend erhobenen Wert bestätigt werden. Für Patienten die in Woche 17 keine Abnahme des PSA-Wertes zeigten, war das Datum der PSA-Progression definiert als das Datum an dem ein Anstieg um ≥ 25 % und einen absoluten Anstieg des PSA-Werts von ≥ 2 ng/mL über dem zu Studienbeginn erhobenen PSA-Wert dokumentiert wurde. Dieser PSA-Wert musste mindestens drei Wochen später durch einen zweiten nachfolgend erhobenen Wert bestätigt werden. Ein nicht nachweisbarer PSA-Wert war definiert als ein Wert, der unterhalb der Quantifizierungsgrenze der zentral bewerteten PSA-Werte lag. Unabhängig von den PSA-Werten sollte die Studienmedikation bis zu einer radiographischen Progression fortgesetzt werden und der Prüfarzt die Fortführung der Studienmedikation nicht mehr als vorteilhaft betrachtete. Während der Studie wurde von einem PSA-Anstieg ohne den Nachweis einer radiographischen Progression als Kriterium für einen Wechsel auf eine neue systemische antineoplastische Therapie stark abgeraten. <u>Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie:</u> Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Patienten, welche keine neue antineoplastische Therapie zum Zeitpunkt der Analyse begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert.

		Während der Studie wurde davon abgeraten allein bei einem PSA-Anstieg ohne den Nachweis einer radiographischen Progression einen Wechsel auf eine neue systemische antineoplastische Therapie zu vollziehen. Für die Bewertung der Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie wurden die im *Case Report Form* (CRF) erfassten Informationen zur Initiierung einer neuen Behandlung des Prostatakarzinoms nach Randomisierung genutzt. Alle Behandlungsmodalitäten, die ein Patient während der Studie erhalten hat, wurden in der Begleitmedikation des CRF erfasst. Da diese Klassifizierungen der Begleitmedikationen wesentlich für das Studienergebnis waren, wurden diese Begleitmedikationen vom medizinischen Studienmonitor unabhängig gereviewt und beurteilt, ob diese einer neuen antineoplastischen Therapie zugeordnet werden konnten. Der Klassifizierungsprozess fand vor Aufhebung der Verblindung der Datenbank statt. Die vollständige Liste der Klassifikationen wurde vom medizinischen Studienmonitor unterschrieben und die Liste im Studienordner dokumentiert. Nach Aufhebung der Studienverblindung durften keine Änderungen an den Klassifikationen mehr vorgenommen werden. <u>Gesamtüberleben (OS):</u> Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Patienten die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, wurden entweder zum letzten bekannten Zeitpunkt des Lebens oder zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Analyse zensiert. Patienten, für die nach Studienbeginn keine Informationen zum Überleben vorlagen, wurden zum Randomisierungsdatum zensiert. <u>Zeit bis zur Schmerzprogression (BPI-SF):</u> Die Erhebung des Endpunkts Schmerz erfolgte unter Verwendung des Fragebogens BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*), Frage 3: „*Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours.*“. Der Schmerz wird auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 Punkte Schmerzfreiheit und 10 Punkte die höchste Schmerzstufe bedeuteten, und sich die Angabe der Patienten nach ihren schlimmsten erfahrenen Schmerzen der vergangenen 24 Stunden richtete. Die Zeit bis zu diesem Ereignis war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer Schmerzprogression, mit der Schmerzprogression definiert als Anstieg um ≥ 2 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn in der Punktzahl der Frage 3. Patienten ohne beobachteter Schmerzprogression zum Zeitpunkt der Analyse wurden zum Zeitpunkt der letzten Schmerzbeurteilung zum Zweck der Analyse zensiert. <u>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie:</u> Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Patienten, welche keine zytotoxische Chemotherapie zum Zeitpunkt der Analyse begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. <u>Chemotherapie-freies krankheitsspezifisches Überleben:</u> Das Chemotherapie-freie krankheitsspezifische Überleben war definiert

		als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder bis zum Todeseintritt aufgrund des Prostatakarzinoms, bewertet durch den Prüfarzt. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse keine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben oder bei denen es unklar ist, dass die Todesursache mit dem Prostatakarzinom im Zusammenhang steht, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Chemotherapie-freies Überleben: Das Chemotherapie-freie Überleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder bis zum Todeseintritt aufgrund des Prostatakarzinoms, bewertet durch den Prüfarzt. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse keine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben oder bei denen es unklar ist, dass die Todesursache mit dem Prostatakarzinom im Zusammenhang steht, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. PSA-Ansprechen: Das PSA-Ansprechen wurde zu jeder Visite als eine PSA-Reduktion gegenüber Studienbeginn (ng/mL) anhand folgender maximaler Kategorien des PSA-Ansprechens berechnet: • PSA-Reduktion um ≥ 50 %; • PSA-Reduktion um ≥ 90 %; • PSA-Reduktion auf einen nicht nachweisbaren Wert. Ein nicht nachweisbarer PSA-Wert war definiert als ein Wert, der unterhalb der Quantifizierungsgrenze der zentral bewerteten PSA-Werte lag (die untere Nachweisgrenze betrug 0,02 ng/mL). Das PSA-Ansprechen musste mindestens drei Wochen später durch einen zweiten nachfolgend erhobenen Wert bestätigt werden. Fehlende PSA-Werte wurden als *Nonresponder* gekennzeichnet. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragebögen FACT-P, EQ-5D-5L, QLQ-PR25): Der *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P) ist ein multidimensionaler Patientenfragebogen, bestehend aus 27 Kernfragen verteilt auf vier Domänen (körperliches, familiäres/soziales, emotionales Wohlbefinden und Funktionalität). Eine fünfte Domäne, besteht aus 12 Fragen zu krankheitsspezifischen Symptomen. Jede Frage konnte anhand einer *Likert*-Skala von 0 bis 4 beantwortet werden. Die Punktzahlen der Domänen und die Gesamtpunktzahl des FACT-P wurden unter Verwendung des „*Manual of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System*“ für die ITT-Population berechnet. Fehlende Werte wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Der *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* (EQ-5D-5L)-Fragebogen ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität speziell von Männern mit Prostatakarzinom. Die Patienten beantworten Fragen zu Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“ bis „ernsthaftes Problem“) bewertet werden.

		Der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25, einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30, wurde spezifisch zur Beurteilung der Lebensqualität von Männern mit Prostatakarzinom entwickelt. Die Patienten schätzen dabei selbst ihren derzeitigen Schmerzzustand im Bezug auf eine Blasenentleerung, Leichtigkeit und Häufigkeit der Blasenentleerung (Miktionsbeschwerden), sowie Beschwerden der Darmfunktion und anderer Probleme während der letzten Woche ein. Die Patienten beantworteten darüber hinaus noch fünf Fragen hinsichtlich der Gewichtsabnahme bzw. -zunahme und dem sexuellen Interesse sowie vier Fragen zur sexuellen Aktivität in innerhalb der letzten vier Wochen. Innerhalb jeder Dimension konnten die Patienten zwischen vier Antwortmöglichkeiten wählen, welche den Intensitätsgrad erfasste (überhaupt nicht, ein wenig, ziemlich stark, sehr stark). Die Auswertung zur Anzahl und den Anteilen der Patienten jeder Antwort in jeder Frage erfolgte durch eine deskriptive Zusammenfassung für die ITT-Population, für jede Behandlungsgruppe. Fehlende Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen. <u>Sicherheit:</u> Alle Patienten aus der *Safety*-Population gingen in die *Safety*-Analysen ein. Die *Safety*-Analysen wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Schwere aller UEs wurde vom Prüfarzt basierend auf der *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 4.0 oder neuer bewertet. Alle UEs wurden anhand von *Preferred term* (PT) and *System Organ Class* (SOC) using MedDRA 16.1 kodiert. Ein *Treatment-Emergent* UE war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, dass vom Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation + 30 Tage (oder der Tag vor Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem was vorher eintrat) auftrat oder sich hinsichtlich des Schweregrads verschlechterte. Im Falle unvollständiger Daten bezüglich der letzten Dosis der Studienmedikation eines Tages des Monats wurde der 15. des Monats als Auftreten eines *Treatment-Emergent* UE angenommen. Ein „unerwünschtes Ereignis“ (UE) war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich klinisch signifikanter Laborbefunde), Symptom oder jede Erkrankung die temporär mit dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert wurde, unabhängig davon, ob das Auftreten des unerwünschten Ereignisses mit dem medizinischen Produkt in Zusammenhang stand oder nicht. Die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse waren definiert: - Konvulsionen o „*Narrow SMQ of „convulsions*“ - Neutropenie o PT: „*neutrophil count decreased, neutropenia, white blood cell count decreased, leukopenia, agranulocytosis, cyclic neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, neutrophil percentage decreased, band*

		neutrophil count decreased, band neutrophil percentage decreased, and idiopathic neutropenia" - Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen o Alle PTs in MedDRA *High Level Group Term „mental impairment disorders*" - Hypertonie o *Narrow SMQ of „hypertension"* - Leberfunktionsstörung o *Narrow SMQ of „hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage related conditions"; narrow SMQ of „hepatitis, non-infectious"; and narrow SMQ of „liver related investigations, signs and symptoms"* - Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse o *Narrow SMQs of „myocardial infarction", „haemorrhagic cerebrovascular conditions", and „ischemic cerebrovascular conditions", and „heart failure"* - Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) o *Narrow SMQ of „noninfectious encephalopathy/delirium"* Ein „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis" war definiert als jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis, welches: - tödlich verlief; - lebensbedrohlich war, wobei der Patient mit Auftreten des unerwünschten Ereignisses unmittelbar vom Tod bedroht war; - die Hospitalisierung oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog; - eine bleibende oder substantielle Behinderung nach sich zog oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten; - bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie/einem angeborenen Geburtsgebrechen führte; - Wichtige medizinische Ereignisse, die den Patienten gefährden und medizinische oder chirurgische Behandlung erfordern, um eines der darüber aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Neben dieser Definition wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse immer als schwerwiegend eingestuft: - akutes Leberversagen - akutes Nierenversagen - akutes Lungenversagen - Agranulozytose - Anaphylaxie - eine neue primäre Malignität - aplastische Anämie - ein bestätigter oder vermuteter Endotoxin-Schock

		- bestätigte oder vermutete Übertragung von Infektionserregern durch das vermarktete Produkt - kongenitale Anomalien - Lebernekrose - maligne Hypertonie - Lungenfibrose - pulmonale Hypertonie - sklerosierende Syndrome - Krampfanfall - Torsade de pointes - toxische epidermale Nekrolyse - Kammerflimmern - Jegliche Hy´s law Fälle Die Registrierung schwerwiegender UEs begann zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur *Safety-Follow-up* Visite, d. h. 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation. Jegliches schwerwiegende unerwünschte Ereignis, welches bereits in der *Screening*-Periode auftrat, wurde in der medizinischen Vorgeschichte des CRF sowie in der Patientenakte erfasst, insofern die Patienten die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Als Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen und nicht aufgrund der Krankheitsprogression erfolgte. Diese Unterscheidung wurde vom Prüfarzt vorgenommen und dokumentiert. Alle Todesfälle, die nicht aufgrund einer Krankheitsprogression eintraten oder nicht eine unbekannte Ursache hatten, wurden als Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse erfasst. Da das Gesamtüberleben einer der sekundären Schlüsselendpunkte darstellte, wurden alle Patienten hinsichtlich ihres Überlebensstatus bis zum eintreten des Todes nachverfolgt. Die Informationen bezüglich des Todes (z. B. Datum und primärer Grund) sollten gewonnen und dokumentiert werden. Tödliche Ereignisse (unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen) sollten für die Patienten bis zur *Safety-Follow-Up* Visite als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet werden. Tödliche Ereignisse, die nach dieser Zeit aufgetreten sind, mussten im *Case Report Form* dokumentiert werden, erforderten jedoch keine Meldung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Der Tod war ein Resultat eines unerwünschten Ereignisses und kein unerwünschtes Ereignis an sich. Alle gemeldeten Todesfälle sollten für die Ursache des Todes (sofern bekannt) ein unerwünschtes Ereignis beinhalten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**<u>Veränderungen bezüglich der geplanten Analyse</u>** Der ursprüngliche statistische Analyseplan (SAP), datiert auf den 29. März 2013, wurde dreimal abgeändert, um die Veränderungen der Protokolländerungen einzupflegen: am 16. Mai 2013 (Version 2), 31. Mai 2017 (Version 3) und 10. August 2017 (Version 4). Die entscheidenden Änderungen der geplanten Analysen basierten auf der Veränderungen, welche im Protokoll vorgenommen wurden, inklusive der Terminierung und Planung der Analyse des primären

		Endpunkts MFS sowie der Analysen der sekundären Endpunkte. Folgende Änderungen wurden vollzogen: - Die Terminierung der MFS-Analyse wurde auf Basis der neuesten klinischen Daten für Enzalutamid aus der Studie MDV3100-09 abgeändert. Weiterhin wurden die einzelne MFS-Analyse sowie die finale OS-Analyse auf Basis der beobachteten Ereignisraten verändert. Die einzelne MFS-Analyse sollte zu dem Zeitpunkt durchgeführt werden, wenn circa 440 Ereignisse auftraten. Alle sekundären Endpunkte sollten zu diesem Zeitpunkt hinsichtlich der Wirksamkeit bewertet werden, einschließlich der wichtigsten sekundären Endpunkte „Zeit bis zur PSA-Progression“, „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ sowie die erste Interimsanalyse des OS. Ungefähr 135 der Todesfälle wurden zum Zeitpunkt dieser Analyse erwartet. Zwei zusätzliche Interimsanalysen und die finale Analyse wurden zum Zeitpunkt, wenn sich 285, 440 und 596 Todesfällen ereigneten, geplant. Eine multiple adjustierte Inferenzprozedur würde verwendet werden, um die 2-seitige Fehlerrate 1. Art von 0,05 beizubehalten. Analysen von weiteren Wirksamkeitsendpunkten waren nicht zum Zeitpunkt der zusätzlichen Interims- und der finalen Analyse des OS geplant. Falls eine Interimsanalyse des OS statistisch signifikant wäre, würde sie als finale Analyse berichtet werden und keine weitere Analyse wird vollzogen. - Das angestrebte *Hazard Ratio* wurde auf Basis der aktuellen klinischen Daten von Enzalutamid zu nicht-metastasierten und Chemotherapie-naiven metastasierten CRPC-Patienten (Studien MDV3100-09, MDV3100-03, und 9785-CL-0222) reduziert. Basierend auf diesen neuen Daten, wurde ein Minimum an 440 Ereignissen mit einer Power von 90 % berechnet, um das angestrebte *Hazard Ratio* von 0,72, basierend auf einem zweiseitigen *log-rank*-Tests mit einem Signifikanzlevel von 0,05, zu erreichen. - Die Zielgröße an Probanden wurde reduziert, als das angestrebte *Hazard Ratio* eine geringere Anzahl an MFS-Ereignissen erforderte und weniger als die erwartete Anzahl an Patienten mit metastasiertem Karzinom eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden letztendlich ungefähr 1.440 Patienten (960 im Enzalutamid-Arm und 480 im Placebo-Arm) eingeschlossen, inklusive des Einbezugs von 10 % an Abbrechern und „*Lost to Follow-up*“-Patienten, um 440 MFS-Ereignisse zu erreichen. - Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie wurde als wichtiger sekundärer Endpunkt eingeschlossen, die Endpunkte bezüglich der Verwendung von Opiaten (z. B. Zeit bis zur Schmerzprogression oder die Verwendung von Opiaten bei Schmerzen aufgrund des Prostatakarzinoms) wurden wegen Mangel an Daten entfernt. Die sekundären Endpunkte „Chemotherapie-freies krankheitsspezifisches Überleben“ und „Chemotherapie-freies Überleben“ wurden als ergänzende Auswertungen bezüglich des Nutzens der Behandlung hinzugefügt. - Anpassungen für die Multiplizität wurde für das MFS

		basierend auf BICR-Bewertung, die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zum Beginn der neuen antineoplastischen Therapie und das OS aktualisiert. **<u>Nicht im finalen statistischen Analyseplan präspezifizierte, zusätzliche Analysen</u>** Die gesamte Anzahl an eingenommen Kapseln und die gesamte Compliance-Rate wurde unterschiedlich kalkuliert. Um die Berechnung der gesamten Compliance-Rate konservativer einzuschätzen, wurde angenommen, dass nicht zurückgegebene Flaschen und Kapseln von nicht zurückgegebenen Flaschen nicht eingenommen wurden. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Funktionsstatus, erhoben anhand der Analyse des Globalscores des *Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate* (FACT-P), wurde als explorative Analyse vorgesehen. Zusätzliche Analysen der Sicherheitsparameter wurden durchgeführt, einschließlich der Zeit bis zum Einsetzen von späten (z. B. Auftreten des Ereignisses 181 bis 365 Tagen und 365 Tagen nach Beginn der Einnahme des Studienmedikamentes) und frühen unter Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (z. B. Auftreten des Ereignisses 1 bis 30 Tagen und 31 bis 180 Tagen nach Beginn der Einnahme des Studienmedikamentes) und *Time-to-Event*-Analysen zu unter Therapie aufgetretener unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse, wie z. B. schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und Bluthochdruck.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde *gepowert*, um den primären Endpunkt der PROSPER-Studie „Metastasen-freies Überleben“ zu bewerten. Die Fallzahlberechnung für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben“ basierte auf folgenden Kriterien: - Randomisierung im Zuteilungsverhältnis 2:1 zwischen den beiden Behandlungsarmen (Enzalutamid vs. Placebo); - Eine ungleichmäßige Zunahme von 0,25 Patienten pro Monat pro Studienzentrum, mit einem maximalen Zuwachs von 63 Patienten pro Monat; - Eine für das MFS angestrebte *Hazard Ratio* von 0,72 mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % und einer *Power* von 90 %. Anhand einer exponentiellen Modellannahme lag die geschätzte Differenz im Kaplan-Meier-Schätzer bei 9 Monaten (33 Monate Enzalutamid vs. 24 Monate Placebo). Der Median des MFS für die Placebo-Gruppe basierte auf publizierten Daten (Nelson et al. 2009). Es war geplant, insgesamt 1.305 Studienteilnehmer (870 Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm sowie 435 Patienten im Placebo-Arm) in die Studie zu randomisieren, um 440 MFS-Ereignisse in einem Zeitraum von 43 Monaten zu generieren, was einer Power von 90 % entspricht. Zudem wurde davon ausgegangen, dass 10 % der Patienten in der Nachbeobachtung verloren gehen („*Lost to Follow-up*“), eine metastasierte Erkrankung bei Studieneintritt aufweisen oder die Ereignisse aufgrund von erforderlichen statistischen Methoden zensiert werden, so dass 1.440 Patienten (960 Patienten im Enzalutamid-Arm und 480 im Placebo-Arm) in die Studie randomisiert werden sollten. Hinsichtlich der Multiplizität für die Wirksamkeitsanalysen war es zur Aufrechterhaltung der zweiseitigen Fehlerrate 1. Art von 0,05 notwendig, eine parallele Teststrategie zwischen dem OS (mit einer

		Fehlerrate 1. Art von 0,03) und den übrigen wichtigen sekundären Endpunkten (Zeit bis zur PSA-Progression und Zeit bis zum Beginn einer antineoplastischen Therapie; Zuteilung anhand der Fehlerrate 1. Art von 0,02) durchzuführen. Weiterhin wurde erwartet, dass circa 500 Ereignisse zur PSA-Progression (> 95 % *Power* bei einer *Hazard Ratio* von 0,60 und einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,02) und 360 Ereignisse einer neuen antineoplastischen Therapie (80 % Power; bei einer *Hazard Ratio* von 0,70 und einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,02) bis zum Zeitpunkt der Analyse des Metastasen-freien Überlebens auftreten. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des OS (z. B. nach drei Interimsanalysen) waren 590 aufgetretene Todesfälle geplant, um eine *Power* von 85 % und eine angestrebte *Hazard Ratio* von 0,77 bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zu erreichen. Anhand der Annahme eines exponentiellen Modells lag der geschätzte Unterschied im Kaplan-Meier-Schätzer im Median bei 13,7 Monaten (59,7 Monate Enzalutamid vs. 46 Monate Placebo). Hinsichtlich der Anpassung der Muliplizität sollte, wenn die Zeit bis zur PSA-Progression oder Zeit bis zum Beginn einer antineoplastischen Therapie keine Signifikanz aufzeigten, das OS anhand eines zweiseitigen Signifikanzlevels von 0,03 getestet werden. In diesem Fall bedeuten 590 aufgetretene Todesfälle eine Power von 79 % um eine *Hazard Ratio* von 0,77 zu erreichen. Die Fallzahl und *Power* wurde mittels der *Software East 5.4 (Cytel Inc., Cambridge, MA)* durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine präspezifizierte Interimsanalyse für das sekundäre Zielkriterium Gesamtüberleben wurde bei einer ungefähren Anzahl von 135, 285 und 440Todesfällen geplant. Zum Zeitpunkt des *Cut-Offs* der Datenanalyse (28.06.2017) wurden 165 Todesfälle verzeichnet und standen für die Analyse zur Verfügung. 103 (11,0 %) Todesfälle traten in der Enzalutamid-Gruppe und 62 (13,2 %) Todesfälle in der Placebo-Gruppe auf. Die Interimsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Vorteil von Enzalutamid gegenüber Placebo (*Hazard Ratio*: 0,79; 95 %-KI: [0,58; 1,09]; p = 0,1519). Das mediane Überleben betrug 23,8 Monate in der Enzalutamid-Gruppe und 23,0 Monate in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben nach 440 Todesfällen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid (HR = 0,73 (95 %-KI [0,61; 0,88]), p = 0,0011). Die Interimsanalyse stellte gleichzeitig die finale Analyse zum Gesamtüberleben dar.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung basierte auf einem interaktiven Sprach-/Web-Erkennungssystem (IXRS, *interactive voice/web recognition system*) in einem Verhältnis von 2:1 Enzalutamid vs. Placebo.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Das Zuteilungsverhältnis war 2:1. 1. 160 mg Enzalutamid 2. Placebo
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Das Personal des Studienzentrums stellte sicher, dass sich ein genehmigtes Formular für die Randomisierung in der Patientenakte

	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	befand, bevor mit der Randomisierung fortgefahren wurde. Das Personal des Studienzentrums verwendete ein interaktives Sprach-/Web-Erkennungssystem (IXRS) für jeden Patienten, um jeden Patienten nach dem Zufallsprinzip zu einer verblindeten Studienbehandlung nach Erhalt der Genehmigung durch den medizinischen Monitor (unterzeichnetes Formular zur Berechtigung der Randomisierung oder E-Mail-Korrespondenz) zuzuweisen. Das IXRS wies jedem Patienten, der für die Randomisierung in Frage kam, eine Patientenidentifikationsnummer zu. Diese Nummer diente zur Identifizierung des Patienten für die Dauer der Studie. Das IXRS wies eine verblindete Studienarzneimittelflaschennummer gemäß des Randomisierungscodes an Tag 1 zu. Die zentrale Randomisierung zur Enzalutamid- oder Placebogruppe (2:1) wurde anhand folgender Faktoren stratifiziert: folgende Faktoren: - PSA-DT (< 6 Monate versus ≥ 6 Monate) - Verwendung eines knochenerhaltenden Wirkstoffes zu Studienbeginn (ja oder nein) Wenn die Verabreichung der Studienmedikamenten am Tag der Randomisierung logistisch nicht möglich war, besuchte der Patient innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung die Klinik, um die erforderlichen Verfahren einzuhalten und die Behandlung zu beginnen. Tag 1 wurde definiert als der Tag der Randomisierung, unabhängig vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Sprach- / Web-Erkennungssystems (IXRS, *interactive voice/web recognition system*). Weitere Details befinden sich im Punkt 9 der Tabelle nach CONSORT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die PROSPER-Studie war verblindet und placebokontrolliert. Alle Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren verblindet. Die Randomisierung zu einem Studienmedikaments erfolgte über IXRS. Die Studienmedikation des verblindeten Kontrollarms dieser Studie bestand aus Placebo-Kapseln (Placebo), die zu den Enzalutamid-Kapseln identisch im Aussehen waren. Zur Aufhebung der Verblindung in Notfallsituationen wurde ein dementsprechendes Verfahren in das Randomisierungssystem (IXRS) integriert. Die Aufhebung der Verblindung zur Behandlungszuteilung sollte sich in den Studienzentren nur dann ereignen, wenn das Wissen wesentlich das unmittelbare klinische Management eines Patienten in einer medizinischen Notfallsituation ändern würde. Wenn die Möglichkeit bestand, dann sollte der Prüfarzt vor Aufhebung der Verblindung der Zuteilung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe zunächst versucht haben, den „*Medical Monitor*“ zu kontaktieren. Um die Verblindung der Zuteilung zur Behandlungsgruppe eines Patienten aufzulösen, verschaffte sich der Prüfarzt Zugriff auf das Modul zur

		Auflösung der Verblindung innerhalb des IXRS. Der Grund für die Aufhebung der Verblindung wurde dann in den Quelldokumenten hinterlegt. Patienten, deren Zuteilung zu der Behandlungsgruppe nicht mehr verblindet war, erhielten keine Studienmedikation mehr. Es folgte eine Sicherheits- und Langzeit-Nachbeobachtung. Die Auflösung der Verblindung eines einzelnen Patienten konnte für die Meldung unerwarteter SUEs an bestimmte Regulierungsbehörden erfordern. Der Zugang zu diesen Informationen war streng limitiert. Gemäß der Vereinbarung des Komitees zur Überwachung der Daten und dem statistischen Analyseplan wurden einem unverblindeten Statistiker, aus der Abteilung der unabhängigen Statistiker, die gesamten Studiendaten durch den Sponsor übergeben. Der Statistiker bereitete entsprechende Tabellen je verblindeter Behandlungsgruppe auf. Das Komitee zur Überwachung der Daten überprüfte die Sicherheitsdaten der Studie, einschließlich der SUEs und Todesfälle, je verblindeter Behandlungsgruppe, alle sechs Monate. Obwohl die Daten je verblindeter Behandlungsgruppe präsentiert wurden, kann das Komitee zur Überwachung der Daten eine Auflösung der Verblindung der Behandlungsgruppe verlangen, wenn diese Informationen wesentlich dazu beitragen, über die Fortführung der Studie oder die Änderung des Protokolls eine Entscheidung zu treffen. Weitere Details befinden sich der Vereinbarung des Komitees zur Überwachung der Daten. Daneben existierte außerdem ein verblindeter, unabhängiger zentraler radiologischer Review (BICR), ein Bildgebungslabor, welches die Überprüfung der radiographischen Bildgebungen vornahm und klinische Informationen hinsichtlich der Auswertung der Metastasen innerhalb der Studie bezüglich des primären Endpunktes MFS sammelte. Details hierzu befinden sich in der Verordnung des BICR.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Kapseln zur Verabreichung an die beiden Behandlungsgruppen waren in Aussehen und Verpackung identisch. Zudem wurden sie in gleicher Weise und Häufigkeit verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Metastasenfreies Überleben (MFS):</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifizierten *log-rank*-Test verglichen. Kaplan-Meier Kurven wurden herangezogen, um die Verteilung des MFS zu bestimmen. Mittels des 50 %-Perzentil des Kaplan-Meier wurde die mediane Metastasen-freie Überlebenszeit unter Verwendung der zweiseitigen 95 %-KI bestimmt. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>Zeit bis zur PSA-Progression:</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifizierten *log-rank*-Test verglichen. Kaplan-Meier Kurven wurden herangezogen, um die Verteilung der PSA-Progression zu bestimmen. Mittels des 50 %-Perzentil des Kaplan-Meier wurde die mediane Zeit bis zur PSA-Progression unter Benutzung der zweiseitigen 95 %-KI bestimmt. <u>Zeit bis zum Einsatz einer antineoplastischen Therapie:</u>

		Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifiziertem *log-rank*-Test verglichen. Kaplan-Meier Kurven wurden herangezogen, um die Verteilung Zeit bis zum Einsatz einer antineoplastischen Therapie zu bestimmen. Mittels des 50 %-Perzentil des Kaplan-Meier wurde die mediane Zeit bis zum Einsatz einer antineoplastischen Therapie unter Benutzung der zweiseitigen 95 %-KI bestimmt. <u>Gesamtüberleben:</u> Die Analyse des Zielkriteriums Gesamtüberleben anhand vier Analysen geplant. Drei Interimsanalysen sollten nach 135, 285 und 440 berichteten Todesfällen stattfinden. Sollte die Interimsanalyse nicht zur Beendigung der Studie, aufgrund Erreichung des Endpunktes führen, war eine weitere Analyse nach 596 Todesfällen geplant. Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifiziertem *log-rank*-Test verglichen. Kaplan-Meier Kurven wurden herangezogen, um die Verteilung des Gesamtüberlebens zu bestimmen. Mittels des 50 %-Perzentil des Kaplan-Meier wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit unter Benutzung der zweiseitigen 95 %-KI bestimmt. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>Zeit bis zur Schmerzprogression (BPI-SF):</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifizierten *log-rank*-Test verglichen. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>Zeit bis zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie:</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifiziertem *log-rank*-Test verglichen. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>Chemotherapie-freies- Krankheitsspezifisches Überleben:</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifiziertem *log-rank*-Test verglichen. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>Chemotherapie-freies Überleben:</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifiziertem *log-rank*-Test verglichen. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>PSA-Ansprechen:</u> Ein stratifizierter *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test wurde durchgeführt, um die beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen. Die Konfidenzintervalle des besten PSA-Ansprechens wurden mit der

		Clopper-Pearson-Methode berichtet. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragebögen FACT-P, EQ-5D-5L, QLQ-PR25): Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. *Open-Label*-Periode Gesamtüberleben: Die Analyse des Zielkriteriums Gesamtüberleben wurde anhand von drei Analysen geplant. Zwei Interimsanalysen sollten nach 285 und 440 berichteten Todesfällen stattfinden und die finale Analyse erfolgt nach 596 Todesfällen. Wenn eine der beiden Interimsanalysen des Gesamtüberlebens statistisch signifikant ist, wird dies die finale Analyse sein und es werden keine weiteren Analysen durchgeführt. Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifiziertem *log-rank*-Test verglichen. Ein mehrfach angepasstes Inferenzverfahren wird verwendet, um die 2-seitige Fehlerrate vom Typ I bei 0,05 % zu halten. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Die primäre Analyse von OS in den oben genannten Interims- und Schlussanalysen wird auf der ITT basieren, welche nicht die potentiellen *Confounder*s des *Cross-overs* berücksichtigt und wie geplant nach Protokoll durchgeführt wird. Ein zusätzlicher *confounding* Faktor entsteht durch Patienten, die sich kommerzielles Enzalutamid und anderen kommerziell verfügbaren Behandlungen für das CRPC unterziehen. Um den Effekt des *Cross-overs* und systemischen Krebstherapien nach Studienende im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zu untersuchen, wurde die Methode des *Rank-Preserving Structural Failure Time Model* (RPSFTM) angewandt. Es werden keine weiteren Wirksamkeitsendpunkte analysiert. Die folgenden sekundären Endpunkte werden als explorative Analysen aktualisiert: Zeit bis zum Einsatz einer neuen antineoplastischen Chemotherapie: Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Zeit bis zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie: Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Chemotherapie-freies- Krankheitsspezifisches Überleben: Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms oder dem Tod aufgrund des Prostatakarzinoms nach Beurteilung des

		Prüfarztes. Chemotherapie-freies Überleben: Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms oder dem Tod aus jeglichem Grund.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie PROSPER a-priori definiert: Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“: - PSA-DT (≤ 6 Monate und ≥ 6 Monate) - Gezielte Knochentherapie zu Studienbeginn (ja vs. nein) - Altersgruppe zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - ECOG-*Performance-Status* (0 oder 1) zu Studienbeginn - Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt) - *Gleason Score* (≤ 7 und ≥ 8) bei Diagnose - PSA-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) Sicherheitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse): - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre, < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre, < 85 vs. ≥ 85 Jahre) - *Body Mass Index* zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt) - Vorgeschichte einer Kardiovaskulären Erkrankung (ja vs. nein) Für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes wurden die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt: - PSA-DT (≤ 6 Monate und ≥ 6 Monate) - Gezielte Knochentherapie zu Studienbeginn (ja vs. nein) - Altersgruppe zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - ECOG-*Performance-Status* (0 oder 1) zu Studienbeginn - Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt) - *Gleason Score* (≤ 7 und ≥ 8) bei Diagnose - PSA-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) Folgende Sensitivitätsanalysen sind für den Endpunkt Metastasen-freies Überleben durchgeführt worden: 1) Sensitivitätsanalyse:

		- Progression nach alternativer Therapie als ein Ereignis. MFS mit einer erweiterten Zensierung, nach einer Progression unter jeglichen Prostatakrebsbehandlungen. 2) Sensitivitätsanalyse: - Betrachtete das MFS nach Beendigung der Studienmedikation, bei welcher Tod als Progression angesehen wird. 3) Sensitivitätsanalyse: - Zensierte Patienten die eine antineoplastischen Therapie erhalten haben ohne Nachweis von Metastasen. 4) Sensitivitätsanalyse: - Analyse basierend auf Überprüfung des Prüfarztes. 5) Sensitivitätsanalyse: - Betrachtete Patienten die die Behandlung auf Grund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben als Progression. Folgende zeitadjustierte Analysen wurden für die Sicherheitsendpunkte aufgrund der unterschiedlichen Expositionszeit in den beiden Behandlungsgruppen durchgeführt: - Time-to-event Analyse - Analyse nach 100 Patientenjahren - Auftreten der UEs in den ersten 60, 180, 365 und nach 365 Tagen - Auftreten der UEs anhand von präspezifizierten Schwellenwerten von 1-30 Tage, 31-180 Tage, 181-365 Tage, und mehr als 365 Tage
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie PROSPER (Abbildung 115)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 1.401 Patienten randomisiert, welche 2:1 auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden. b) Behandlung erhalten (entspricht der *Safety*-Population): - Enzalutamid: 930 - Placebo: 465 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (entspricht der ITT-Population): - Enzalutamid: 933 - Placebo: 468 <u>*Open-Label*-Periode</u> - *Cross-over:* 87 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	siehe Patientenfluss Abbildung 115 (1. Datenschnitt) und Tabxx (3. Datenschnitt).

	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen dem 26. November 2013 und dem 28. Juni 2017 wurden insgesamt 1.401 Patienten in die Studie randomisiert. 933 Patienten gehörten der Enzalutamid-Gruppe an und 468 Patienten dem Vergleichsarm (Placebo). Das *Cut-Off* der Datenanalyse zum 1. Datenschnitt fand am 28. Juni 2017 statt. Der *Cut-Off* zum 3. Datenschnitt war am 15.10.2019. Nach dem *Cut-Off* der Datenanalyse oder Studienabbruch fand ungefähr 30 Tage nach der Einnahme der letzten Studienmedikation eine Sicherheits-Nachbeobachtung statt. Die Langzeit-Nachbeobachtung erfolgte alle 16 Wochen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das primäre Zielkriterium wurde erreicht. Die Studie dauert gemäß der Studienregistereinträge noch an, jedoch wurde für das OS im Rahmen der 3. Interimsanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied erzielt, wodurch diese Analyse als finale Analyse gewertet wird und keine weiteren mehr folgen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

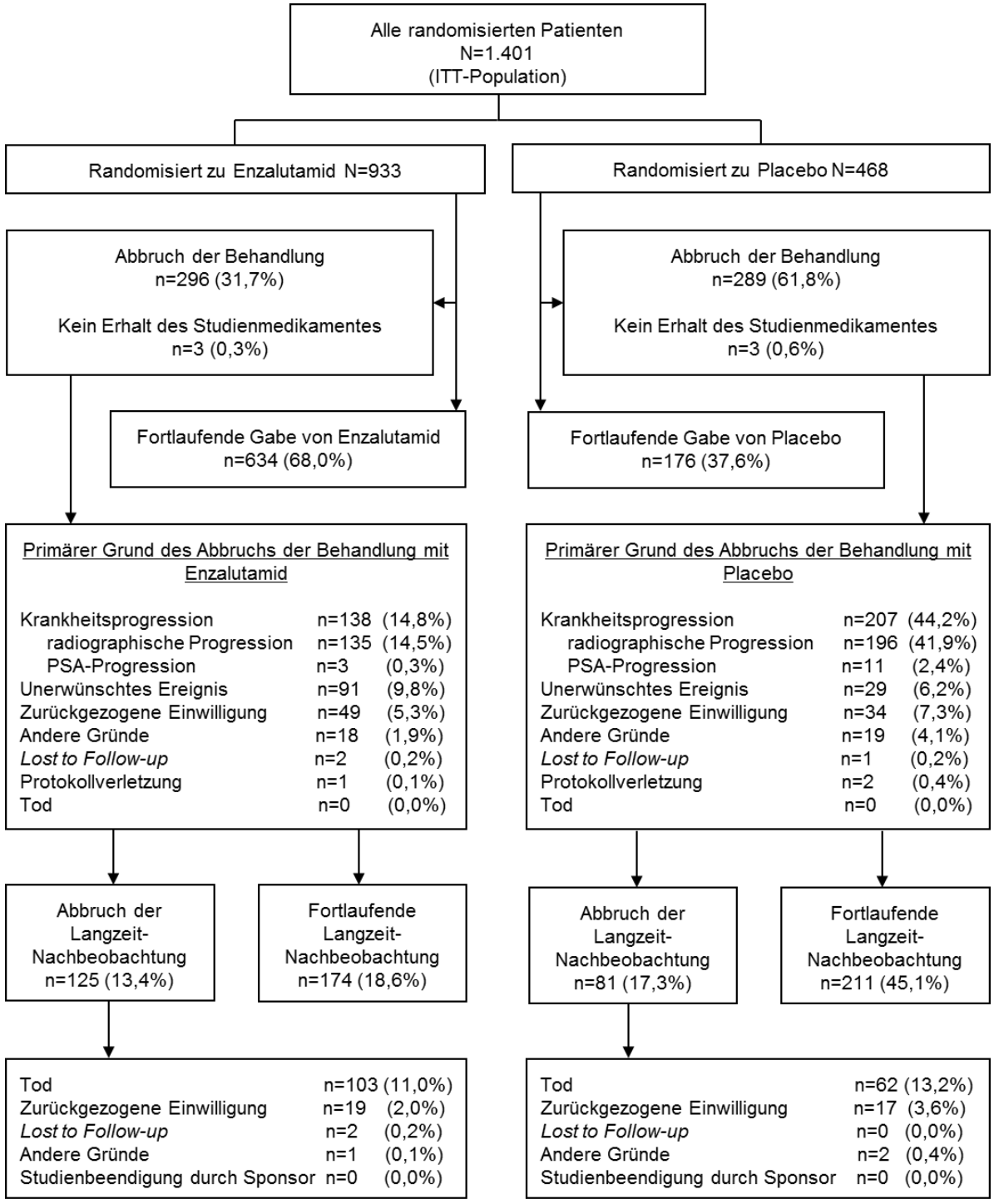

Abbildung 115: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für die PROSPER-Studie (1. Datenschnitt)

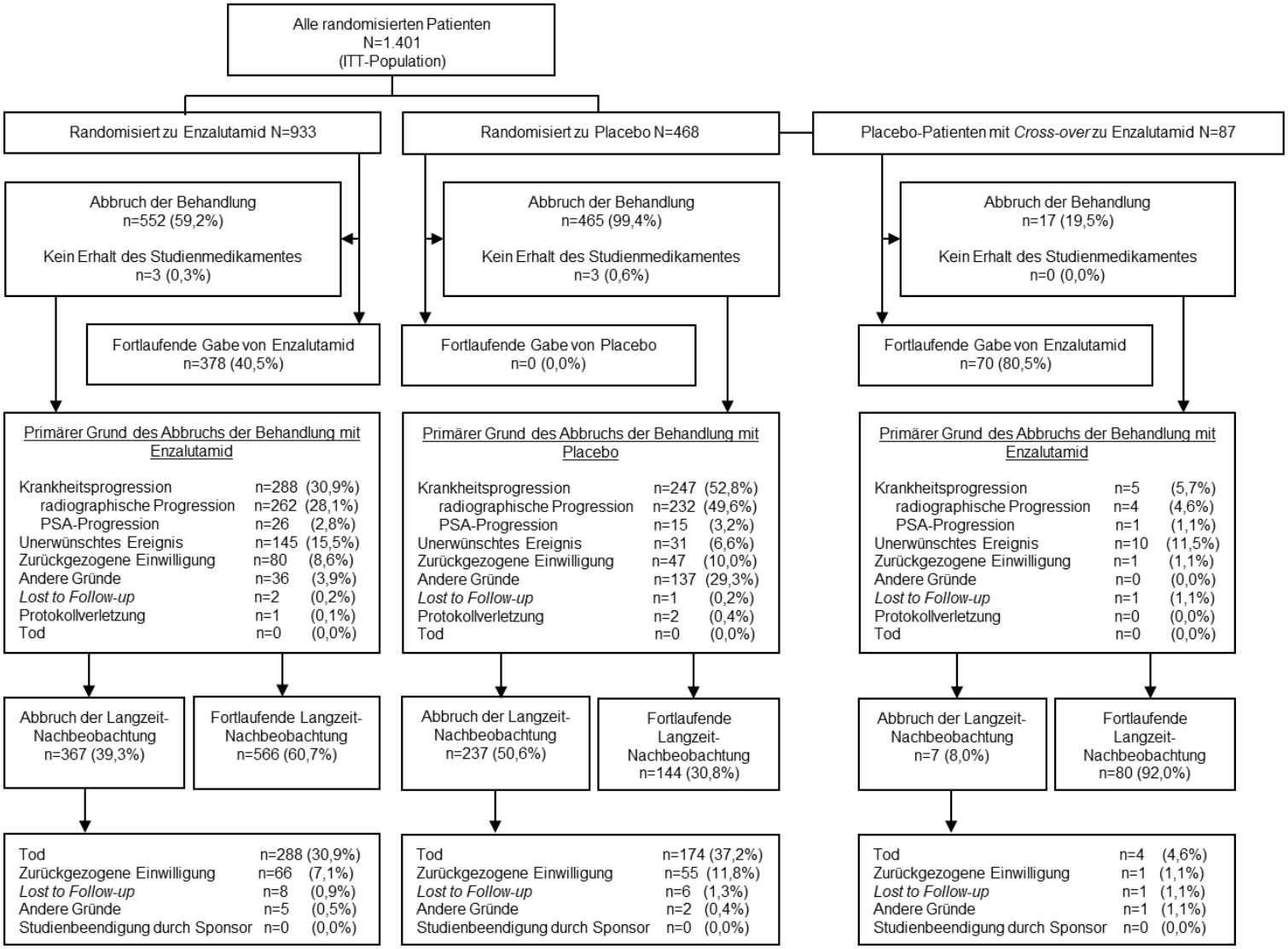

Abbildung 116: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für die PROSPER-Studie (3. Datenschnitt)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROSPER

Studie: PROSPER

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht MDV3100-14 PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	A
Studienprotokoll MDV3100-13: Amendment 4 Medivation Inc. Clinical Study Protocol Version 5 - PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Studie (A)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung basierte auf einem computergenerierten Randomisierungsschema in einem Verhältnis von 2:1, Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe. (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nachdem bestätigt wurde, dass alle Einschlusskriterien erfüllt waren und der Patient gegen kein Ausschlusskriterium verstieß, wurde der Patient mittels *interactive voice/web recognition system* (IXRS) einer Behandlung zugeteilt. Das IXRS weist dem Patienten eine Nummer für das Studienmedikament entsprechend seines Randomisierungscodes, sowie einer Patienten-ID zu. (A)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beschreibung der Verblindung im CSR unterstreicht die doppelte Verblindung in der PROSPER-Studie, die im Rahmen dieses Dossiers betrachtet wurde.
Alle Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die bei der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)" ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beschreibung der Verblindung im CSR unterstreicht die doppelte Verblindung in der PROSPER-Studie, die im Rahmen dieses Dossiers betrachtet wurde.
Alle Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die bei der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)" ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der Placebo-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nach Erreichen des primären Zielkriteriums des Metastasen-freien Überlebens (MFS) wurde die Verblindung der Studie aufgehoben und geeignete Patienten konnten die Studie im Rahmen einer Open-Label Enzalutamid-Periode fortführen. Patienten, die nicht für die Open-Label-Periode geeignet waren (z. B. aufgrund von vorheriger Krankheitsprogression oder Initiierung einer neuen antineoplastischen Behandlung für das Prostatakarzinom), gingen in die Langzeit-Nachbeobachtung über. Ein *Cross-over* von Patienten im ADT- in den Enzalutamid-Behandlungsarm war mit 18,6 % vergleichsweise niedrig, da ein Großteil der Patienten im ADT-Arm bereits eine Krankheitsprogression erfuhr. Eine potentielle Verzerrung durch den Behandlungswechsel der Patienten vom ADT in den Enzalutamid-Behandlungsarm wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da diese nicht gleichermaßen davon betroffen sind (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Patienten fand auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 nach erfolgter Screening-Periode sowie nach Autorisierung des Randomisierungsformulars durch den medizinischen Monitor statt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch Mitteilung über die Zuweisung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe über ein *interactive voice/web recognition system* (IXRS) gewährleistet.

Alle Patienten, Prüfärzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren während der doppelblinden Studienphase verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung waren die Enzalutamid- und Placebo-Kapseln bezüglich ihres Aussehens und ihrer Verpackung identisch. Zudem wurden sie in gleicher Weise und Häufigkeit verabreicht. Nach Erreichen des primären Zielkriteriums gingen die geeigneten Patienten in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten ausschließlich eine Behandlung mit Enzalutamid erhielten.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Von einem möglichen Einfluss auf die Verzerrung der Ergebnisse aufgrund eines Therapiewechsels aus der Vergleichsgruppe in die Enzalutamid-Gruppe (*Cross-over*) wird nicht ausgegangen, da dieser mit 18,6 % gering war. Eine potentielle Verzerrung wird auf Endpunktebene diskutiert.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte sowie des Sponsors innerhalb der doppelblinden Studienphase, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als „niedrig“ eingestuft. Dies wird auch nicht von der *Open-Label*-Periode auf Studienebene beeinflusst. (A)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: „Mortalität“ – „Gesamtüberleben“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem zählt das „Gesamtüberleben“ aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfärzte erhoben werden kann. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER einschließlich der *Open-Label*-Periode wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aufgrund des vergleichsweise geringen *Cross-over* Anteils insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER einschließlich der *Open-Label*-Periode wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ als niedrig eingestuft. (A, B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER einschließlich der *Open-Label*-Periode wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ als niedrig eingestuft. (A, B)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Unerwünschte Ereignisse“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER einschließlich der *Open-Label*-Periode wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER einschließlich der *Open-Label*-Periode wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER einschließlich der *Open-Label*-Periode wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER einschließlich der *Open-Label*-Periode wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER einschließlich der *Open-Label*-Periode wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER einschließlich der *Open-Label*-Periode wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

Mit Erreichen des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ging die Studie nach dem 1. Datenschnitt in eine *Open-Label*-Periode über, in der die Patienten und behandelnden Prüfärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Die geeigneten Patienten der ADT-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. (B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes ergaben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen (34,5 Monate [Enzalutamid] vs. 14,7 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Eine Verzerrung durch einen Wechsel der ADT-Patienten in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann ausgeschlossen werden, da die Patienten in der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert wurden. Bei längerer Beobachtungsdauer im Vergleichsarm wäre ein potentiell höheres Auftreten an unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen, was die Ergebnisse zuungunsten von Enzalutamid beeinflusst. Eine mögliche Verzerrung aufgrund der Erhebung der unerwünschten Ereignisse unter Enzalutamid im Rahmen der *Open-Label*-Periode wird als gering angesehen. Dies liegt darin begründet, dass die unerwünschten Ereignisse teils sehr früh unter der Behandlung auftreten und damit bereits innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase erfasst wurden. Weiterhin lassen die erfassten Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum 1. Datenschnitt kein stärkeres Berichten von unerwünschten Ereignissen vermuten.

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER einschließlich der *Open-Label*-Periode wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe *Baseline*-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-*Follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-*Follow-up*-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-*Follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-*Follow-up*-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Darstellung der *a priori* und *post hoc* definierten Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Intent-to-treat Population								
Overall	933	288 (30.9%)	67.0 [64.0;NYR]	468	178 (38.0%)	56.3 [54.4;63.0]	0.73 [0.61;0.88] p=0.0011	--
Age Group (years)								
<75	489	126 (25.8%)	NYR [NYR;NYR]	267	97 (36.3%)	58.8 [54.4;NYR]	0.64 [0.49;0.84] p=0.0009	0.2495
>=75	444	162 (36.5%)	63.4 [58.2;NYR]	201	81 (40.3%)	54.6 [47.1;59.9]	0.81 [0.62;1.05] p=0.1127	
Geographical Region								
Europe	458	119 (26.0%)	67.0 [64.0;NYR]	232	95 (40.9%)	55.1 [48.0;NYR]	0.55 [0.42;0.73] p<0.0001	0.0236
North America	141	43 (30.5%)	NYR [58.1;NYR]	63	24 (38.1%)	57.6 [47.1;NYR]	0.76 [0.46;1.25] p=0.2794	
Rest of the World	334	126 (37.7%)	58.3 [52.3;NYR]	173	59 (34.1%)	58.8 [54.4;NYR]	1.00 [0.73;1.36] p=0.9849	
Total Gleason Score								
<=7	512	149 (29.1%)	67.0 [64.0;NYR]	242	89 (36.8%)	56.4 [54.6;NYR]	0.71 [0.55;0.93] p=0.0113	0.7489
>=8	381	128 (33.6%)	NYR [58.2;NYR]	207	85 (41.1%)	54.4 [47.4;NYR]	0.76 [0.58;1.00] p=0.0461	

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
PSA Doubling Time								
Greater Than Or Equal To Six Months	214	66 (30.8%)	64.0 [58.3;NYR]	107	33 (30.8%)	NYR [53.4;NYR]	0.90 [0.59;1.36] p=0.6091	0.2594
Less Than Six Months	719	222 (30.9%)	67.0 [64.3;NYR]	361	145 (40.2%)	54.7 [50.4;59.9]	0.69 [0.56;0.86] p=0.0006	
Prior BTA from IWRS								
N	837	251 (30.0%)	67.0 [64.0;NYR]	419	163 (38.9%)	55.1 [53.4;59.9]	0.69 [0.57;0.84] p=0.0002	0.0977
Y	96	37 (38.5%)	62.7 [47.3;NYR]	49	15 (30.6%)	NYR [45.3;NYR]	1.17 [0.64;2.13] p=0.6058	
Baseline Age Group (Median)								
<=median	489	126 (25.8%)	NYR [NYR;NYR]	267	97 (36.3%)	58.8 [54.4;NYR]	0.64 [0.49;0.84] p=0.0009	0.2495
>median	444	162 (36.5%)	63.4 [58.2;NYR]	201	81 (40.3%)	54.6 [47.1;59.9]	0.81 [0.62;1.05] p=0.1127	
Baseline ECOG Category								
0	747	203 (27.2%)	67.0 [64.3;NYR]	382	134 (35.1%)	58.8 [55.1;NYR]	0.71 [0.57;0.88] p=0.0018	0.7667
1	185	85 (45.9%)	56.2 [43.2;62.7]	85	44 (51.8%)	42.2 [34.9;54.6]	0.76 [0.52;1.09] p=0.1342	

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Baseline PSA Group (Median)								
<=median	456	110 (24.1%)	NYR [NYR;NYR]	243	73 (30.0%)	NYR [56.1;NYR]	0.72 [0.54;0.97] p=0.0321	0.9804
>median	475	177 (37.3%)	63.4 [56.6;NYR]	224	105 (46.9%)	53.4 [46.3;58.1]	0.72 [0.57;0.92] p=0.0084	
Baseline Lactate Dehydrognase Group (Median)								
<=median	458	144 (31.4%)	67.0 [65.5;NYR]	228	92 (40.4%)	55.1 [49.4;63.0]	0.70 [0.54;0.91] p=0.0069	0.6900
>median	450	135 (30.0%)	NYR [63.4;NYR]	233	85 (36.5%)	58.1 [53.4;NYR]	0.75 [0.57;0.99] p=0.0389	
Baseline Hemoglobin Group (Median)								
<=median	474	164 (34.6%)	65.5 [58.2;NYR]	238	89 (37.4%)	54.7 [48.4;NYR]	0.82 [0.63;1.06] p=0.1266	0.1997
>median	457	123 (26.9%)	NYR [64.0;NYR]	229	89 (38.9%)	57.6 [53.4;NYR]	0.64 [0.49;0.84] p=0.0012	

Note(s):
a: Number of patients in the Intent-to-treat population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_eff.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 14:51:45

Anhang 4-H: Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

Primäranalyse

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Intent-to-treat Population								
Overall	933	320 (34.3%)	66.7 [56.4;NYR]	468	313 (66.9%)	19.1 [17.4;22.1]	0.30 [0.25;0.35] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	489	191 (39.1%)	55.7 [50.4;66.7]	267	202 (75.7%)	16.6 [14.1;18.5]	0.27 [0.22;0.33] p<0.0001	0.1165
>=75	444	129 (29.1%)	NYR [60.2;NYR]	201	111 (55.2%)	27.1 [20.8;34.8]	0.35 [0.27;0.46] p<0.0001	
Geographical Region								
Europe	458	131 (28.6%)	NYR [NYR;NYR]	232	155 (66.8%)	19.3 [16.3;22.8]	0.24 [0.19;0.30] p<0.0001	0.0068
North America	141	51 (36.2%)	61.5 [46.0;NYR]	63	45 (71.4%)	19.1 [14.8;25.8]	0.30 [0.20;0.45] p<0.0001	
Rest of the World	334	138 (41.3%)	49.2 [40.9;66.7]	173	113 (65.3%)	19.0 [15.6;26.3]	0.41 [0.32;0.53] p<0.0001	
Total Gleason Score								
<=7	512	168 (32.8%)	NYR [60.2;NYR]	242	150 (62.0%)	22.2 [19.0;29.5]	0.32 [0.26;0.40] p<0.0001	0.4144
>=8	381	144 (37.8%)	56.4 [48.0;66.7]	207	154 (74.4%)	15.7 [13.5;19.1]	0.29 [0.23;0.36] p<0.0001	

Note(s):
a: Number of patients in the Intent-to-treat population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_eff.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 14:52:57

Sensitivitätsanalyse

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Intent-to-treat Population								
Overall	933	335 (35.9%)	61.5 [55.7;NYR]	468	318 (67.9%)	19.0 [17.3;21.0]	0.30 [0.26;0.35] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	489	196 (40.1%)	55.7 [49.7;66.7]	267	203 (76.0%)	16.3 [13.8;18.3]	0.28 [0.23;0.34] p<0.0001	0.0856
>=75	444	139 (31.3%)	NYR [60.2;NYR]	201	115 (57.2%)	26.7 [20.8;34.6]	0.37 [0.29;0.47] p<0.0001	
Geographical Region								
Europe	458	135 (29.5%)	NYR [NYR;NYR]	232	157 (67.7%)	19.0 [16.3;22.1]	0.24 [0.19;0.30] p<0.0001	0.0029
North America	141	52 (36.9%)	61.5 [43.6;NYR]	63	46 (73.0%)	19.1 [14.8;25.8]	0.30 [0.20;0.45] p<0.0001	
Rest of the World	334	148 (44.3%)	43.9 [40.5;60.9]	173	115 (66.5%)	18.5 [14.9;25.8]	0.43 [0.33;0.55] p<0.0001	
Total Gleason Score								
<=7	512	176 (34.4%)	NYR [55.7;NYR]	242	151 (62.4%)	22.2 [19.0;29.5]	0.33 [0.27;0.42] p<0.0001	0.3620
>=8	381	151 (39.6%)	54.1 [47.6;66.7]	207	157 (75.8%)	15.7 [13.3;18.5]	0.29 [0.23;0.37] p<0.0001	

Note(s):
a: Number of patients in the Intent-to-treat population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_eff.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 14:53:38

Anhang 4-I: Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen zytotoxischen Chemotherapie“

Primäranalyse

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Intent-to-treat Population								
Overall	933	209 (22.4%)	NYR [66.0;NYR]	468	155 (33.1%)	NYR [54.9;NYR]	0.54 [0.44;0.67] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	489	147 (30.1%)	66.0 [66.0;NYR]	267	115 (43.1%)	47.1 [41.6;58.5]	0.55 [0.43;0.70] p<0.0001	0.7137
>=75	444	62 (14.0%)	NYR [NYR;NYR]	201	40 (19.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.60 [0.40;0.89] p=0.0109	
Geographical Region								
Europe	458	87 (19.0%)	NYR [NYR;NYR]	232	82 (35.3%)	NYR [45.4;NYR]	0.42 [0.31;0.57] p<0.0001	0.0189
North America	141	34 (24.1%)	NYR [61.5;NYR]	63	15 (23.8%)	54.9 [46.9;NYR]	0.94 [0.51;1.73] p=0.8481	
Rest of the World	334	88 (26.3%)	66.0 [66.0;NYR]	173	58 (33.5%)	57.4 [44.8;NYR]	0.65 [0.47;0.91] p=0.0104	
Total Gleason Score								
<=7	512	111 (21.7%)	NYR [NYR;NYR]	242	73 (30.2%)	NYR [55.6;NYR]	0.58 [0.43;0.79] p=0.0003	0.6520
>=8	381	94 (24.7%)	66.0 [66.0;NYR]	207	80 (38.6%)	52.2 [42.0;NYR]	0.53 [0.39;0.72] p<0.0001	

Note(s):
a: Number of patients in the Intent-to-treat population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_eff.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 14:54:18

Sensitivitätsanalyse

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Intent-to-treat Population								
Overall	933	372 (39.9%)	58.3 [52.6;66.0]	468	242 (51.7%)	41.6 [37.3;46.4]	0.62 [0.52;0.72] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	489	188 (38.4%)	66.0 [52.6;NYR]	267	147 (55.1%)	38.9 [32.6;44.8]	0.55 [0.44;0.68] p<0.0001	0.0618
>=75	444	184 (41.4%)	56.2 [48.2;63.4]	201	95 (47.3%)	46.4 [37.7;54.6]	0.73 [0.57;0.94] p=0.0145	
Geographical Region								
Europe	458	159 (34.7%)	63.4 [57.4;NYR]	232	126 (54.3%)	39.4 [34.0;43.4]	0.49 [0.39;0.62] p<0.0001	0.0150
North America	141	56 (39.7%)	58.1 [44.3;NYR]	63	32 (50.8%)	47.1 [35.3;54.9]	0.73 [0.47;1.13] p=0.1544	
Rest of the World	334	157 (47.0%)	46.4 [40.9;58.3]	173	84 (48.6%)	42.1 [35.7;55.6]	0.79 [0.60;1.03] p=0.0765	
Total Gleason Score								
<=7	512	192 (37.5%)	62.7 [55.7;NYR]	242	118 (48.8%)	45.3 [37.7;55.6]	0.62 [0.49;0.78] p<0.0001	0.9347
>=8	381	168 (44.1%)	50.4 [44.3;NYR]	207	120 (58.0%)	37.0 [32.0;42.1]	0.63 [0.50;0.79] p<0.0001	

Note(s):
a: Number of patients in the Intent-to-treat population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_eff.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 14:55:00

Anhang 4-J: Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Primäranalyse

TABLE 2.1.1.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	876 (94.2%)	1.0 [0.9;1.2]	465	380 (81.7%)	2.8 [1.8;3.5]	1.28 [1.13;1.44] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	456 (93.4%)	1.0 [0.8;1.2]	266	220 (82.7%)	1.9 [1.1;2.9]	1.18 [1.00;1.38] p=0.0539	0.1661
>=75	442	420 (95.0%)	1.1 [0.9;1.6]	199	160 (80.4%)	3.5 [2.5;3.9]	1.41 [1.18;1.70] p=0.0002	
Geographical Region								
Europe	456	422 (92.5%)	1.6 [1.1;2.1]	229	181 (79.0%)	3.7 [2.4;4.8]	1.24 [1.04;1.48] p=0.0179	0.9184
North America	141	135 (95.7%)	0.8 [0.4;1.0]	63	55 (87.3%)	1.0 [0.5;2.1]	1.26 [0.91;1.73] p=0.1577	
Rest of the World	333	319 (95.8%)	0.8 [0.6;1.0]	173	144 (83.2%)	2.6 [1.2;3.4]	1.33 [1.09;1.63] p=0.0051	
Total Gleason Score								
<=7	511	478 (93.5%)	1.2 [0.9;1.6]	239	194 (81.2%)	2.5 [1.6;3.5]	1.26 [1.06;1.49] p=0.0079	0.6466
>=8	379	361 (95.3%)	0.9 [0.6;1.0]	207	173 (83.6%)	2.9 [1.2;3.8]	1.30 [1.08;1.57] p=0.0046	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:15:24

Progressionsbereinigte Analyse

TABLE 2.7.1.2: Time to first Treatment Emergent AE (TEAE), excl. PD - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	873 (93.9%)	1.0 [0.9;1.3]	465	379 (81.5%)	2.8 [1.9;3.5]	1.28 [1.13;1.44] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	454 (93.0%)	1.0 [0.9;1.2]	266	220 (82.7%)	1.9 [1.1;2.9]	1.16 [0.99;1.37] p=0.0686	0.1369
>=75	442	419 (94.8%)	1.1 [0.9;1.6]	199	159 (79.9%)	3.5 [2.6;3.9]	1.42 [1.18;1.71] p=0.0002	
Geographical Region								
Europe	456	422 (92.5%)	1.6 [1.1;2.1]	229	181 (79.0%)	3.7 [2.4;4.8]	1.23 [1.03;1.47] p=0.0196	0.9159
North America	141	134 (95.0%)	0.8 [0.4;1.0]	63	55 (87.3%)	1.0 [0.5;2.1]	1.25 [0.91;1.72] p=0.1757	
Rest of the World	333	317 (95.2%)	0.8 [0.6;1.1]	173	143 (82.7%)	2.6 [1.4;3.5]	1.33 [1.09;1.63] p=0.0048	
Total Gleason Score								
<=7	511	476 (93.2%)	1.2 [1.0;1.6]	239	194 (81.2%)	2.5 [1.6;3.5]	1.25 [1.05;1.48] p=0.0099	0.5677
>=8	379	360 (95.0%)	0.9 [0.6;1.0]	207	172 (83.1%)	2.9 [1.2;3.8]	1.31 [1.09;1.58] p=0.0042	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:38:51

Anhang 4-K: Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Konvulsionen – Gesamt

TABLE 2.6.1.2: Time to first AESI - Convulsions - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	3 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17166212 [0.00;NE] p=0.2248	--
Age Group (years)								
<75	488	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	18090574 [0.00;NE] p=0.3003	0.9999
>=75	442	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16390482 [0.00;NE] p=0.5015	
Geographical Region								
Europe	456	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17354856 [0.00;NE] p=0.3171	1.0000
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16354817 [0.00;NE] p=0.5023	
Rest of the World	333	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Total Gleason Score								
<=7	511	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16693941 [0.00;NE] p=0.3336	0.9989
>=8	379	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'convulsions'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:20:37

Konvulsionen – nicht schwer

TABLE 2.6.3.2: Time to first AESI - Convulsions - non-severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	1 (0.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17049290 [0.00;NE] p=0.4860	--
Age Group (years)								
<75	488	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17932972 [0.00;NE] p=0.4671	0.9992
>=75	442	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Geographical Region								
Europe	456	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17299044 [0.00;NE] p=0.4805	1.0000
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Total Gleason Score								
<=7	511	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16706766 [0.00;NE] p=0.4939	0.9992
>=8	379	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'convulsions'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:21:53

Konvulsionen – schwer

TABLE 2.6.4.2: Time to first AESI - Convulsions - severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	2 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17224354 [0.00;NE] p=0.3202	--
Age Group (years)								
<75	488	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	18224807 [0.00;NE] p=0.4612	1.0000
>=75	442	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16390482 [0.00;NE] p=0.5015	
Geographical Region								
Europe	456	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17388196 [0.00;NE] p=0.4785	1.0000
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16354817 [0.00;NE] p=0.5023	
Rest of the World	333	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Total Gleason Score								
<=7	511	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16662584 [0.00;NE] p=0.4949	0.9992
>=8	379	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'convulsions'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:22:29

Konvulsionen – schwerwiegend

TABLE 2.6.2.2: Time to first AESI - Convulsions - Serious Adverse Events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	3 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17166212 [0.00;NE] p=0.2248	--
Age Group (years)								
<75	488	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	18090574 [0.00;NE] p=0.3003	0.9999
>=75	442	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16390482 [0.00;NE] p=0.5015	
Geographical Region								
Europe	456	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17354856 [0.00;NE] p=0.3171	1.0000
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16354817 [0.00;NE] p=0.5023	
Rest of the World	333	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Total Gleason Score								
<=7	511	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16693941 [0.00;NE] p=0.3336	0.9989
>=8	379	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'convulsions'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:21:15

Neutropenie – Gesamt

TABLE 2.6.5.2: Time to first AESI - Neutropenia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	12 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	4.08 [0.52;31.93] p=0.1474	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.99 [0.23;17.28] p=0.5255	0.9926
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14877067 [0.00;NE] p=0.1545	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.82 [0.21;15.71] p=0.5830	1.0000
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	13373997 [0.00;NE] p=0.3837	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17602781 [0.00;NE] p=0.2149	
Total Gleason Score								
<=7	511	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4011001 [0.00;NE] p=0.4675	0.9999
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17056507 [0.00;NE] p=0.1752	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using PTs: neutrophil count decreased, neutropenia, white blood cell count decreased, leukopenia, agranulocytosis, cyclic neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, neutrophil percentage decreased, band neutrophil count decreased, band neutrophil percentage decreased, and idiopathic neutropenia
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:23:06

Neutropenie – nicht schwer

TABLE 2.6.7.2: Time to first AESI - Neutropenia - non-severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	9 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15528262 [0.00;NE] p=0.0756	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5557766 [0.00;NE] p=0.2622	0.9999
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15312354 [0.00;NE] p=0.1761	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5205737 [0.00;NE] p=0.2885	1.0000
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	13761969 [0.00;NE] p=0.4695	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17602781 [0.00;NE] p=0.2149	
Total Gleason Score								
<=7	511	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	3967428 [0.00;NE] p=0.6132	0.9999
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16660042 [0.00;NE] p=0.2542	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using PTs: neutrophil count decreased, neutropenia, white blood cell count decreased, leukopenia, agranulocytosis, cyclic neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, neutrophil percentage decreased, band neutrophil count decreased, band neutrophil percentage decreased, and idiopathic neutropenia
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:24:18

Neutropenie – schwer

TABLE 2.6.8.2: Time to first AESI - Neutropenia - severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	6 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.24 [0.26;18.99] p=0.4493	--
Age Group (years)								
<75	488	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.12 [0.11;11.49] p=0.9219	0.9942
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15103346 [0.00;NE] p=0.3004	
Geographical Region								
Europe	456	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.63 [0.05;7.88] p=0.7158	1.0000
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14104780 [0.00;NE] p=0.4295	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17228363 [0.00;NE] p=0.3204	
Total Gleason Score								
<=7	511	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4050044 [0.00;NE] p=0.6027	0.9999
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17449373 [0.00;NE] p=0.3153	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using PTs: neutrophil count decreased, neutropenia, white blood cell count decreased, leukopenia, agranulocytosis, cyclic neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, neutrophil percentage decreased, band neutrophil count decreased, band neutrophil percentage decreased, and idiopathic neutropenia
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:24:55

Neutropenie – schwerwiegend

TABLE 2.6.6.2: Time to first AESI - Neutropenia - Serious Adverse Events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	2 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	3818655 [0.00;NE] p=0.6509	--
Age Group (years)								
<75	488	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	3793323 [0.00;NE] p=0.7545	1.0000
>=75	442	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	3867420 [0.00;NE] p=0.7389	
Geographical Region								
Europe	456	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	3734963 [0.00;NE] p=0.7677	1.0000
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4027539 [0.00;NE] p=0.7089	
Total Gleason Score								
<=7	511	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	3803489 [0.00;NE] p=0.7522	0.9994
>=8	379	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using PTs: neutrophil count decreased, neutropenia, white blood cell count decreased, leukopenia, agranulocytosis, cyclic neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, neutrophil percentage decreased, band neutrophil count decreased, band neutrophil percentage decreased, and idiopathic neutropenia
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:23:42

Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen – Gesamt

TABLE 2.6.9.2: Time to first AESI - Cognitive and memory impairment disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	73 (7.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.35 [1.20;4.61] p=0.0104	--
Age Group (years)								
<75	488	39 (8.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.68 [1.04;6.91] p=0.0340	0.7593
>=75	442	34 (7.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.09 [0.81;5.41] p=0.1216	
Geographical Region								
Europe	456	32 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.53 [0.88;7.26] p=0.0750	0.7326
North America	141	16 (11.3%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15655857 [0.00;NE] p=0.0219	
Rest of the World	333	25 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	6 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.37 [0.55;3.41] p=0.5007	
Total Gleason Score								
<=7	511	48 (9.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	5 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	2.97 [1.17;7.56] p=0.0163	0.4068
>=8	379	24 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.63 [0.61;4.38] p=0.3254	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using all PT in MedDRA High Level Group Term 'mental impairment disorders'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:25:33

Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen – nicht schwer

TABLE 2.6.11.2: Time to first AESI - Cognitive and memory impairment disorders - non-severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	72 (7.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.34 [1.19;4.58] p=0.0109	--
Age Group (years)								
<75	488	39 (8.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.68 [1.04;6.91] p=0.0340	0.7240
>=75	442	33 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.06 [0.79;5.35] p=0.1294	
Geographical Region								
Europe	456	32 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.53 [0.88;7.26] p=0.0750	0.7298
North America	141	15 (10.6%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15849943 [0.00;NE] p=0.0235	
Rest of the World	333	25 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	6 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.37 [0.55;3.40] p=0.5026	
Total Gleason Score								
<=7	511	47 (9.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	5 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	2.95 [1.16;7.50] p=0.0172	0.4239
>=8	379	24 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.63 [0.61;4.38] p=0.3254	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using all PT in MedDRA High Level Group Term 'mental impairment disorders'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:26:46

Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen – schwer

TABLE 2.6.12.2: Time to first AESI - Cognitive and memory impairment disorders - severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	3 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.68 [0.06;8.12] p=0.7606	--
Age Group (years)								
<75	488	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	1262362 [0.00;NE] p=0.8601	0.9945
>=75	442	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.62 [0.05;7.52] p=0.7088	
Geographical Region								
Europe	456	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	1.0000
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	3778490 [0.00;NE] p=0.7115	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.51 [0.03;8.18] p=0.6289	
Total Gleason Score								
<=7	511	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.66 [0.06;7.67] p=0.7360	0.9999
>=8	379	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using all PT in MedDRA High Level Group Term 'mental impairment disorders'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:27:23

Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen – schwerwiegend

TABLE 2.6.10.2: Time to first AESI - Cognitive and memory impairment disorders - Serious Adverse Events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	1 (0.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.50 [0.03;7.96] p=0.6146	--
Age Group (years)								
<75	488	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	0.9999
>=75	442	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.03;7.27] p=0.5671	
Geographical Region								
Europe	456	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	1.0000
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.51 [0.03;8.18] p=0.6289	
Total Gleason Score								
<=7	511	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.47 [0.03;7.46] p=0.5810	0.9999
>=8	379	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using all PT in MedDRA High Level Group Term 'mental impairment disorders'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:26:09

Hypertonie – Gesamt

TABLE 2.6.13.2: Time to first AESI - Hypertension - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	167 (18.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	28 (6.0%)	NYR [NYR;NYR]	2.08 [1.38;3.12] p=0.0003	--
Age Group (years)								
<75	488	96 (19.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	16 (6.0%)	NYR [NYR;NYR]	2.17 [1.27;3.72] p=0.0039	0.8449
>=75	442	71 (16.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	12 (6.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.99 [1.07;3.69] p=0.0268	
Geographical Region								
Europe	456	91 (20.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	10 (4.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.08 [1.59;5.97] p=0.0004	0.1241
North America	141	19 (13.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	6 (9.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.37;2.40] p=0.8935	
Rest of the World	333	57 (17.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	12 (6.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.86 [0.99;3.49] p=0.0505	
Total Gleason Score								
<=7	511	103 (20.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	18 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.87 [1.12;3.10] p=0.0148	0.6793
>=8	379	60 (15.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	10 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	2.25 [1.14;4.44] p=0.0161	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'hypertension'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:27:59

Hypertonie – nicht schwer

TABLE 2.6.15.2: Time to first AESI - Hypertension - non-severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	137 (14.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	19 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	2.30 [1.41;3.74] p=0.0006	--
Age Group (years)								
<75	488	78 (16.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	10 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	2.49 [1.27;4.86] p=0.0060	0.6778
>=75	442	59 (13.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	9 (4.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.10 [1.03;4.28] p=0.0357	
Geographical Region								
Europe	456	76 (16.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	8 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.94 [1.40;6.16] p=0.0027	0.1684
North America	141	16 (11.3%)	NYR [NYR;NYR]	63	5 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.34;2.64] p=0.9104	
Rest of the World	333	45 (13.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	6 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.60 [1.10;6.15] p=0.0245	
Total Gleason Score								
<=7	511	83 (16.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	14 (5.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.75 [0.98;3.12] p=0.0541	0.2313
>=8	379	50 (13.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.42 [1.35;8.66] p=0.0058	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'hypertension'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:29:15

Hypertonie – schwer

TABLE 2.6.16.2: Time to first AESI - Hypertension - severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	54 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.99 [1.03;3.82] p=0.0356	--
Age Group (years)								
<75	488	33 (6.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	8 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.65 [0.75;3.61] p=0.2071	0.5602
>=75	442	21 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.85 [0.85;9.60] p=0.0764	
Geographical Region								
Europe	456	25 (5.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.59 [0.89;7.49] p=0.0691	0.7729
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.10 [0.25;17.38] p=0.4804	
Rest of the World	333	22 (6.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	6 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.62 [0.65;4.02] p=0.2943	
Total Gleason Score								
<=7	511	35 (6.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	5 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	2.69 [1.05;6.90] p=0.0327	0.3097
>=8	379	19 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.37 [0.54;3.47] p=0.5014	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'hypertension'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:30:49

Hypertonie – schwerwiegend

TABLE 2.6.14.2: Time to first AESI - Hypertension - Serious Adverse Events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	6 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5489562 [0.00;NE] p=0.1653	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5526147 [0.00;NE] p=0.2134	0.9997
>=75	442	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15928204 [0.00;NE] p=0.5130	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5526673 [0.00;NE] p=0.2854	1.0000
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15415842 [0.00;NE] p=0.3763	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5306044 [0.00;NE] p=0.2241	0.9997
>=8	379	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16780697 [0.00;NE] p=0.4922	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'hypertension'.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:28:35

Leberfunktionsstörung – Gesamt

TABLE 2.6.17.2: Time to first AESI - Hepatic impairment - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	15 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.26 [0.12;0.55] p=0.0002	--
Age Group (years)								
<75	488	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	11 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.19 [0.07;0.51] p=0.0003	0.2005
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.47 [0.13;1.69] p=0.2381	
Geographical Region								
Europe	456	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	8 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.32 [0.12;0.88] p=0.0204	0.7485
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.25 [0.02;4.04] p=0.2915	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	6 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.19 [0.05;0.74] p=0.0079	
Total Gleason Score								
<=7	511	11 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	5 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.49 [0.16;1.53] p=0.2118	0.1084
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	9 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.18 [0.06;0.56] p=0.0012	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage related conditions'; narrow SMQ of 'hepatitis, non-infectious' and narrow SMQ of 'liver related investigations, signs and symptoms'
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:31:29

Leberfunktionsstörung – nicht schwer

TABLE 2.6.19.2: Time to first AESI - Hepatic impairment - non-severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	13 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	13 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.22 [0.09;0.51] p=0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	11 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.16 [0.06;0.44] p<0.0001	0.1080
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.11;3.23] p=0.5328	
Geographical Region								
Europe	456	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	7 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.26 [0.09;0.79] p=0.0121	0.7801
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.25 [0.02;4.04] p=0.2915	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.16 [0.03;0.75] p=0.0089	
Total Gleason Score								
<=7	511	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.43 [0.12;1.54] p=0.1811	0.1117
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	8 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.16 [0.04;0.56] p=0.0014	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage related conditions'; narrow SMQ of 'hepatitis, non-infectious' and narrow SMQ of 'liver related investigations, signs and symptoms'
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:32:43

Leberfunktionsstörung – schwer

TABLE 2.6.20.2: Time to first AESI - Hepatic impairment - severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	5 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.55 [0.13;2.39] p=0.4236	--
Age Group (years)								
<75	488	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.28 [0.02;5.19] p=0.3708	0.6855
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.73 [0.13;4.04] p=0.7207	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.61 [0.18;14.65] p=0.6675	0.4753
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.15 [0.01;1.66] p=0.0747	
Total Gleason Score								
<=7	511	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.59 [0.18;14.26] p=0.6780	0.4703
>=8	379	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.35 [0.02;5.92] p=0.4508	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage related conditions'; narrow SMQ of 'hepatitis, non-infectious' and narrow SMQ of 'liver related investigations, signs and symptoms'
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:33:19

Leberfunktionsstörung – schwerwiegend

TABLE 2.6.18.2: Time to first AESI - Hepatic impairment - Serious Adverse Events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	2 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.22 [0.04;1.41] p=0.0833	--
Age Group (years)								
<75	488	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.00 [0.00;NE] p=0.0095	0.9951
>=75	442	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.79 [0.07;8.84] p=0.8508	
Geographical Region								
Europe	456	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.25 [0.02;2.73] p=0.2167	0.9198
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.24 [0.01;3.93] p=0.2794	
Total Gleason Score								
<=7	511	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15291514 [0.00;NE] p=0.3821	0.9950
>=8	379	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.00 [0.00;NE] p=0.0515	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage related conditions'; narrow SMQ of 'hepatitis, non-infectious' and narrow SMQ of 'liver related investigations, signs and symptoms'
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:32:06

Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse – Gesamt

TABLE 2.6.21.2: Time to first AESI - Selected cardiovascular events - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	85 (9.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	16 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.19 [0.68;2.07] p=0.5472	--
Age Group (years)								
<75	488	36 (7.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	2.69 [0.81;8.99] p=0.0944	0.0770
>=75	442	49 (11.1%)	NYR [65.8;NYR]	199	13 (6.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.81 [0.43;1.54] p=0.5185	
Geographical Region								
Europe	456	44 (9.6%)	NYR [NYR;NYR]	229	8 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.12 [0.51;2.45] p=0.7766	0.6361
North America	141	10 (7.1%)	NYR [64.0;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [36.7;NYR]	0.56 [0.14;2.22] p=0.4044	
Rest of the World	333	31 (9.3%)	NYR [63.2;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.59 [0.60;4.21] p=0.3509	
Total Gleason Score								
<=7	511	54 (10.6%)	NYR [65.8;NYR]	239	10 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.13 [0.56;2.29] p=0.7377	0.9447
>=8	379	29 (7.7%)	NYR [64.0;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.11 [0.45;2.73] p=0.8274	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQs of 'myocardial infarction', 'haemorrhagic cerebrovascular conditions', 'ischemic cerebrovascular conditions' and 'heart failure' (MedDRA V16.1).
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:33:56

Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse – nicht schwer

TABLE 2.6.23.2: Time to first AESI - Selected cardiovascular events - non-severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	33 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	9 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.83 [0.38;1.81] p=0.6454	--
Age Group (years)								
<75	488	13 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5733361 [0.00;NE] p=0.0672	0.9814
>=75	442	20 (4.5%)	NYR [65.8;NYR]	199	9 (4.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.47 [0.20;1.08] p=0.0701	
Geographical Region								
Europe	456	16 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.20 [0.33;4.30] p=0.7813	0.4310
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [36.7;NYR]	0.31 [0.06;1.52] p=0.1310	
Rest of the World	333	12 (3.6%)	NYR [63.2;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.90 [0.23;3.49] p=0.8798	
Total Gleason Score								
<=7	511	23 (4.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.83 [0.32;2.16] p=0.6982	0.9654
>=8	379	10 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.74 [0.20;2.81] p=0.6582	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQs of 'myocardial infarction', 'haemorrhagic cerebrovascular conditions', 'ischemic cerebrovascular conditions' and 'heart failure' (MedDRA V16.1).
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:35:09

Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse – schwer

TABLE 2.6.24.2: Time to first AESI - Selected cardiovascular events - severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	61 (6.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.33 [0.66;2.65] p=0.4222	--
Age Group (years)								
<75	488	26 (5.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.90 [0.56;6.51] p=0.2976	0.4585
>=75	442	35 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	7 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.05 [0.45;2.44] p=0.9052	
Geographical Region								
Europe	456	34 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.17 [0.48;2.87] p=0.7341	0.8827
North America	141	6 (4.3%)	NYR [64.0;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.77 [0.09;6.93] p=0.8161	
Rest of the World	333	21 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.75 [0.51;6.06] p=0.3711	
Total Gleason Score								
<=7	511	35 (6.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.21 [0.49;2.97] p=0.6846	0.8120
>=8	379	24 (6.3%)	NYR [64.0;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.32 [0.45;3.91] p=0.6121	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQs of 'myocardial infarction', 'haemorrhagic cerebrovascular conditions', 'ischemic cerebrovascular conditions' and 'heart failure' (MedDRA V16.1).
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:35:45

Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse – schwerwiegend

TABLE 2.6.22.2: Time to first AESI - Selected cardiovascular events - Serious Adverse Events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	65 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.44 [0.73;2.87] p=0.2919	--
Age Group (years)								
<75	488	27 (5.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	2.71 [0.63;11.78] p=0.1657	0.2143
>=75	442	38 (8.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	8 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.09 [0.50;2.39] p=0.8277	
Geographical Region								
Europe	456	36 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.58 [0.60;4.13] p=0.3489	0.9618
North America	141	5 (3.5%)	NYR [64.0;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.76 [0.08;6.91] p=0.8046	
Rest of the World	333	24 (7.2%)	NYR [63.2;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.36 [0.46;4.08] p=0.5765	
Total Gleason Score								
<=7	511	38 (7.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.28 [0.52;3.13] p=0.5861	0.8712
>=8	379	25 (6.6%)	NYR [64.0;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.50;4.37] p=0.4693	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQs of 'myocardial infarction', 'haemorrhagic cerebrovascular conditions', 'ischemic cerebrovascular conditions' and 'heart failure' (MedDRA V16.1).
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:34:32

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) – Gesamt

TABLE 2.6.25.2: Time to first AESI - Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5383775 [0.00;NE] p=0.1511	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5647774 [0.00;NE] p=0.2160	0.9999
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5156820 [0.00;NE] p=0.4157	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5671665 [0.00;NE] p=0.3609	1.0000
North America	141	5 (3.5%)	NYR [64.0;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4686350 [0.00;NE] p=0.4512	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15598979 [0.00;NE] p=0.3800	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5152861 [0.00;NE] p=0.3494	1.0000
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [64.0;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16148350 [0.00;NE] p=0.2617	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'noninfectious encephalopathy/delirium' (MedDRA V16.1).
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:36:23

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) – nicht schwer

TABLE 2.6.27.2: Time to first AESI - Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) - non-severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	8 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5256784 [0.00;NE] p=0.2485	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5272367 [0.00;NE] p=0.3154	0.9999
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5407613 [0.00;NE] p=0.5336	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5671665 [0.00;NE] p=0.3609	1.0000
North America	141	5 (3.5%)	NYR [64.0;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4686350 [0.00;NE] p=0.4512	
Rest of the World	333	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5152861 [0.00;NE] p=0.3494	0.9999
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [64.0;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	6066007 [0.00;NE] p=0.4991	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'noninfectious encephalopathy/delirium' (MedDRA V16.1).
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:37:37

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) – schwer

TABLE 2.6.28.2: Time to first AESI - Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) - severe events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	2 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15318363 [0.00;NE] p=0.3932	--
Age Group (years)								
<75	488	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17942979 [0.00;NE] p=0.4669	1.0000
>=75	442	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4840913 [0.00;NE] p=0.6001	
Geographical Region								
Europe	456	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	1.0000
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15598979 [0.00;NE] p=0.3800	
Total Gleason Score								
<=7	511	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	0.9991
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15964299 [0.00;NE] p=0.3703	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'noninfectious encephalopathy/delirium' (MedDRA V16.1).
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:38:13

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) – schwerwiegend

TABLE 2.6.26.2: Time to first AESI - Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) - Serious Adverse Events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	1 (0.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17279273 [0.00;NE] p=0.4809	--
Age Group (years)								
<75	488	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17942979 [0.00;NE] p=0.4669	0.9992
>=75	442	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Geographical Region								
Europe	456	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	1.0000
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17532325 [0.00;NE] p=0.4754	
Total Gleason Score								
<=7	511	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	0.9990
>=8	379	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	18095179 [0.00;NE] p=0.4638	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Adverse Events selected using Narrow SMQ of 'noninfectious encephalopathy/delirium' (MedDRA V16.1).
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:37:00

Anhang 4-L: Darstellung der Haupt- und Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)“

TABLE 2.1.2.1.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Blood and lymphatic system disorders - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Blood and lymphatic system disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	25 (5.4%)	90 (9.7%)
Number of censored cases	N	440 (94.6%)	840 (90.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	20.43 (0.16)	60.31 (0.60)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	66.33 [66.33;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [66.3;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7321
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.92 [0.58;1.46]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:16:04

TABLE 2.1.2.1.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Blood and lymphatic system disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	90 (9.7%)	NYR [66.3;NYR]	465	25 (5.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.92 [0.58;1.46] p=0.7321	--
Age Group (years)								
<75	488	42 (8.6%)	66.3 [66.3;NYR]	266	8 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.28 [0.59;2.79] p=0.5285	0.1930
>=75	442	48 (10.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	17 (8.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.74 [0.41;1.30] p=0.2915	
Geographical Region								
Europe	456	39 (8.6%)	NYR [NYR;NYR]	229	9 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.02 [0.48;2.16] p=0.9610	0.8162
North America	141	17 (12.1%)	66.3 [66.3;NYR]	63	6 (9.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.70 [0.27;1.83] p=0.4663	
Rest of the World	333	34 (10.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	10 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.98 [0.48;2.03] p=0.9607	
Total Gleason Score								
<=7	511	48 (9.4%)	NYR [66.3;NYR]	239	12 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.89 [0.46;1.71] p=0.7216	0.9226
>=8	379	33 (8.7%)	NYR [NYR;NYR]	207	9 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.00 [0.47;2.15] p=0.9926	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:16:05

TABLE 2.1.2.2.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Anaemia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Anaemia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	20 (4.3%)	63 (6.8%)
Number of censored cases	N	445 (95.7%)	867 (93.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	20.61 (0.14)	62.12 (0.52)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [66.33;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [66.3;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2930
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.76 [0.45;1.28]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:16:39

TABLE 2.1.2.2.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Anaemia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	63 (6.8%)	NYR [66.3;NYR]	465	20 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.76 [0.45;1.28] p=0.2930	--
Age Group (years)								
<75	488	29 (5.9%)	66.3 [66.3;NYR]	266	6 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.10 [0.44;2.72] p=0.8430	0.2107
>=75	442	34 (7.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	14 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.62 [0.32;1.18] p=0.1398	
Geographical Region								
Europe	456	29 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	7 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.96 [0.41;2.26] p=0.9216	0.7324
North America	141	9 (6.4%)	66.3 [66.3;NYR]	63	4 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.48 [0.14;1.66] p=0.2381	
Rest of the World	333	25 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	9 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.77 [0.35;1.67] p=0.5012	
Total Gleason Score								
<=7	511	38 (7.4%)	NYR [66.3;NYR]	239	9 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.95 [0.45;2.02] p=0.9000	0.3380
>=8	379	20 (5.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	9 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.26;1.30] p=0.1825	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:16:39

TABLE 2.1.2.3.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Neutropenia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Neutropenia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	4.53 (.)	31.74 (0.08)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1961
Stratified Cox PH model	HR (b)		3.59 [0.45;28.38]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:17:15

TABLE 2.1.2.3.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Neutropenia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	3.59 [0.45;28.38] p=0.1961	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.99 [0.23;17.28] p=0.5255	0.9930
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14454619 [0.00;NE] p=0.2106	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.82 [0.21;15.71] p=0.5830	1.0000
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	13373997 [0.00;NE] p=0.3837	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17605686 [0.00;NE] p=0.3111	
Total Gleason Score								
<=7	511	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4011001 [0.00;NE] p=0.4675	1.0000
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16650027 [0.00;NE] p=0.2544	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:17:15

TABLE 2.1.2.4.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Cardiac disorders - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Cardiac disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	26 (5.6%)	133 (14.3%)
Number of censored cases	N	439 (94.4%)	797 (85.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	30.94 (0.35)	55.65 (0.67)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	64.00 [54.18;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1074
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.42 [0.92;2.19]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:17:52

TABLE 2.1.2.4.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Cardiac disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	133 (14.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	26 (5.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.42 [0.92;2.19] p=0.1074	--
Age Group (years)								
<75	488	61 (12.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	9 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.79 [0.87;3.68] p=0.1078	0.2489
>=75	442	72 (16.3%)	NYR [64.0;NYR]	199	17 (8.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.16 [0.67;1.99] p=0.5955	
Geographical Region								
Europe	456	71 (15.6%)	NYR [NYR;NYR]	229	11 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.72 [0.90;3.30] p=0.0969	0.4127
North America	141	26 (18.4%)	NYR [63.6;NYR]	63	4 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.55 [0.53;4.55] p=0.4244	
Rest of the World	333	36 (10.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	11 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.02 [0.51;2.04] p=0.9660	
Total Gleason Score								
<=7	511	70 (13.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	16 (6.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.20 [0.69;2.10] p=0.5199	0.3965
>=8	379	56 (14.8%)	NYR [63.6;NYR]	207	10 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.52 [0.76;3.03] p=0.2331	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:17:52

TABLE 2.1.2.5.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Acute myocardial infarction - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Acute myocardial infarction			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.65 (0.11)	37.82 (0.09)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7718
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.26 [0.27;5.87]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:18:27

TABLE 2.1.2.5.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Acute myocardial infarction - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.26 [0.27;5.87] p=0.7718	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4648315 [0.00;NE] p=0.3043	0.9926
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.63 [0.12;3.48] p=0.5981	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4104490 [0.00;NE] p=0.3844	0.7170
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.22 [0.01;3.57] p=0.2405	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.16;13.56] p=0.7292	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.54 [0.10;2.93] p=0.4656	0.9900
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4871591 [0.00;NE] p=0.3077	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:18:28

TABLE 2.1.2.6.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Angina pectoris - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Angina pectoris			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	12 (1.3%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	918 (98.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	2.27 (.)	62.87 (0.22)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2487
Stratified Cox PH model	HR (b)		3.18 [0.40;25.32]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:19:02

TABLE 2.1.2.6.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Angina pectoris - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	12 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	3.18 [0.40;25.32] p=0.2487	--
Age Group (years)								
<75	488	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.61 [0.19;13.76] p=0.6625	0.9936
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15566282 [0.00;NE] p=0.2446	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5154670 [0.00;NE] p=0.2035	0.9999
North America	141	3 (2.1%)	NYR [63.6;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.74 [0.06;8.34] p=0.8032	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14007725 [0.00;NE] p=0.4452	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.00 [0.24;16.96] p=0.5178	0.9937
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [63.6;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4344408 [0.00;NE] p=0.4531	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:19:02

TABLE 2.1.2.7.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Arrhythmia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Arrhythmia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	18.07 (0.05)	50.22 (0.15)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5107
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.67 [0.36;7.88]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:19:37

TABLE 2.1.2.7.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Arrhythmia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.67 [0.36;7.88] p=0.5107	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5177210 [0.00;NE] p=0.2457	0.9918
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.82 [0.15;4.49] p=0.8168	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5613349 [0.00;NE] p=0.1451	0.9498
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.69 [0.06;7.94] p=0.7661	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.36 [0.02;6.05] p=0.4623	
Total Gleason Score								
<=7	511	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.99 [0.23;17.14] p=0.5231	0.8619
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.24 [0.13;11.68] p=0.8532	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:19:37

TABLE 2.1.2.8.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Atrial fibrillation - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Atrial fibrillation			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	7 (1.5%)	25 (2.7%)
Number of censored cases	N	458 (98.5%)	905 (97.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.42 (0.19)	53.02 (0.24)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7452
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.86 [0.36;2.08]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:20:13

TABLE 2.1.2.8.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Atrial fibrillation - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	25 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.86 [0.36;2.08] p=0.7452	--
Age Group (years)								
<75	488	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.34 [0.28;6.47] p=0.7150	0.5757
>=75	442	15 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.70 [0.24;2.01] p=0.5078	
Geographical Region								
Europe	456	13 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.65 [0.36;7.55] p=0.5170	0.4640
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.92 [0.10;8.69] p=0.9426	
Rest of the World	333	7 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.48 [0.13;1.76] p=0.2577	
Total Gleason Score								
<=7	511	14 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.86 [0.27;2.73] p=0.7956	0.9978
>=8	379	9 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.72 [0.18;2.83] p=0.6332	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:20:13

TABLE 2.1.2.9.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cardiac failure - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cardiac failure			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	17 (1.8%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	913 (98.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	7.00 (.)	42.85 (0.15)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0709
Stratified Cox PH model	HR (b)		5.33 [0.70;40.64]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:20:47

TABLE 2.1.2.9.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cardiac failure - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	17 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	5.33 [0.70;40.64] p=0.0709	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5832508 [0.00;NE] p=0.1536	0.9918
>=75	442	11 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	3.17 [0.40;25.09] p=0.2477	
Geographical Region								
Europe	456	13 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.39 [0.43;26.60] p=0.2184	1.0000
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16590748 [0.00;NE] p=0.1779	
Total Gleason Score								
<=7	511	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.19 [0.40;25.35] p=0.2476	0.9920
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5421045 [0.00;NE] p=0.1632	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:20:48

TABLE 2.1.2.10.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Coronary artery disease - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Coronary artery disease			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	47.55 (0.14)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0662
Stratified Cox PH model	HR (b)		5770646 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:21:23

TABLE 2.1.2.10.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Coronary artery disease - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5770646 [0.00;NE] p=0.0662	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	6064142 [0.00;NE] p=0.2698	0.9998
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5487968 [0.00;NE] p=0.1480	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16894377 [0.00;NE] p=0.2256	1.0000
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	12113259 [0.00;NE] p=0.4254	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16588629 [0.00;NE] p=0.2353	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5886649 [0.00;NE] p=0.1151	0.9997
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4231421 [0.00;NE] p=0.5556	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:21:23

TABLE 2.1.2.11.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Myocardial infarction - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Myocardial infarction			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	48.19 (0.13)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1442
Stratified Cox PH model	HR (b)		4985004 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:21:57

TABLE 2.1.2.11.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Myocardial infarction - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4985004 [0.00;NE] p=0.1442	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5915408 [0.00;NE] p=0.2933	0.9999
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4558382 [0.00;NE] p=0.2595	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5267179 [0.00;NE] p=0.2175	1.0000
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	12357881 [0.00;NE] p=0.6336	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4375772 [0.00;NE] p=0.5145	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5138202 [0.00;NE] p=0.3619	1.0000
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5166704 [0.00;NE] p=0.2986	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:21:58

TABLE 2.1.2.12.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Ear and labyrinth disorders - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Ear and labyrinth disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	11 (2.4%)	41 (4.4%)
Number of censored cases	N	454 (97.6%)	889 (95.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	18.09 (0.11)	44.15 (0.27)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.4455
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.30 [0.66;2.56]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:22:32

TABLE 2.1.2.12.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Ear and labyrinth disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	41 (4.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.30 [0.66;2.56] p=0.4455	--
Age Group (years)								
<75	488	25 (5.1%)	NYR [NYR;NYR]	266	7 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.29 [0.55;3.06] p=0.5558	0.9569
>=75	442	16 (3.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.41 [0.47;4.26] p=0.5376	
Geographical Region								
Europe	456	16 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.83 [0.31;2.17] p=0.6989	0.5740
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.82 [0.21;15.76] p=0.5808	
Rest of the World	333	20 (6.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.98 [0.67;5.85] p=0.2104	
Total Gleason Score								
<=7	511	20 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	239	7 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.04 [0.44;2.48] p=0.9315	0.4253
>=8	379	18 (4.7%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.56 [0.52;4.70] p=0.4290	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:22:32

TABLE 2.1.2.13.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Vertigo - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Vertigo			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	20 (2.2%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	910 (97.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	5.91 (0.02)	32.40 (0.12)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2974
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.77 [0.60;5.26]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:23:07

TABLE 2.1.2.13.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Vertigo - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	20 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.77 [0.60;5.26] p=0.2974	--
Age Group (years)								
<75	488	11 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.96 [0.29;3.14] p=0.9488	0.9892
>=75	442	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15252765 [0.00;NE] p=0.0641	
Geographical Region								
Europe	456	12 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.28 [0.35;4.68] p=0.7044	0.9703
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14118365 [0.00;NE] p=0.3349	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.50 [0.29;21.39] p=0.3878	
Total Gleason Score								
<=7	511	12 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	2.16 [0.48;9.75] p=0.3052	0.5991
>=8	379	6 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.16 [0.23;5.97] p=0.8545	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:23:07

TABLE 2.1.2.14.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Eye disorders - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Eye disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	15 (3.2%)	95 (10.2%)
Number of censored cases	N	450 (96.8%)	835 (89.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	23.86 (0.19)	55.46 (0.56)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0172
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.94 [1.11;3.38]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:23:41

TABLE 2.1.2.14.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Eye disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	95 (10.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	15 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.94 [1.11;3.38] p=0.0172	--
Age Group (years)								
<75	488	52 (10.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	7 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.44 [1.09;5.44] p=0.0247	0.4851
>=75	442	43 (9.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	8 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.57 [0.73;3.39] p=0.2474	
Geographical Region								
Europe	456	40 (8.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.05 [0.79;5.32] p=0.1330	0.6198
North America	141	19 (13.5%)	NYR [61.2;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.75 [0.63;12.03] p=0.1629	
Rest of the World	333	36 (10.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	8 (4.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.71 [0.79;3.71] p=0.1680	
Total Gleason Score								
<=7	511	54 (10.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	9 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.63 [0.79;3.36] p=0.1779	0.5370
>=8	379	37 (9.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.79 [1.09;7.18] p=0.0263	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:23:42

TABLE 2.1.2.15.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cataract - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cataract			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	5 (1.1%)	25 (2.7%)
Number of censored cases	N	460 (98.9%)	905 (97.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	6.59 (0.01)	60.21 (0.29)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.9017
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.07 [0.39;2.91]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:24:13

TABLE 2.1.2.15.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cataract - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	25 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.07 [0.39;2.91] p=0.9017	--
Age Group (years)								
<75	488	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.79 [0.15;4.08] p=0.7798	0.9505
>=75	442	15 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.30 [0.37;4.61] p=0.6837	
Geographical Region								
Europe	456	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.76 [0.19;2.93] p=0.6856	0.9171
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4270135 [0.00;NE] p=0.4558	
Rest of the World	333	9 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.29 [0.27;6.21] p=0.7477	
Total Gleason Score								
<=7	511	16 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.07 [0.30;3.88] p=0.9129	0.6494
>=8	379	8 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.91 [0.22;16.33] p=0.5474	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:24:13

TABLE 2.1.2.16.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Conjunctivitis - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Conjunctivitis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	44.99 (0.16)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0267
Stratified Cox PH model	HR (b)		15197923 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:24:48

TABLE 2.1.2.16.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Conjunctivitis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15197923 [0.00;NE] p=0.0267	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5565594 [0.00;NE] p=0.1433	0.9999
>=75	442	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5387009 [0.00;NE] p=0.1042	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5020734 [0.00;NE] p=0.3457	1.0000
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15070374 [0.00;NE] p=0.2884	
Rest of the World	333	9 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15640268 [0.00;NE] p=0.0899	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5464045 [0.00;NE] p=0.1181	0.9999
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5319567 [0.00;NE] p=0.1685	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:24:48

TABLE 2.1.2.17.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Vision blurred - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Vision blurred			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	1.94 (.)	21.90 (0.06)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1370
Stratified Cox PH model	HR (b)		4.22 [0.54;33.17]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:25:23

TABLE 2.1.2.17.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Vision blurred - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	4.22 [0.54;33.17] p=0.1370	--
Age Group (years)								
<75	488	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.71 [0.46;29.90] p=0.1863	0.9939
>=75	442	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15017888 [0.00;NE] p=0.3916	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16736637 [0.00;NE] p=0.2370	1.0000
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16601465 [0.00;NE] p=0.2389	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.50 [0.16;13.73] p=0.7159	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.83 [0.21;15.90] p=0.5786	0.9926
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17668706 [0.00;NE] p=0.1084	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:25:23

TABLE 2.1.2.18.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Gastrointestinal disorders - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Gastrointestinal disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	164 (35.3%)	432 (46.5%)
Number of censored cases	N	301 (64.7%)	498 (53.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.35 (0.94)	35.53 (0.96)
	Q1 [95% CI]	6.64 [3.91;10.41]	4.40 [3.42;6.74]
	Median [95% CI]	33.1 [24.7;NYR]	36.6 [30.7;56.3]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6239
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.05 [0.87;1.26]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:25:58

TABLE 2.1.2.18.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Gastrointestinal disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	432 (46.5%)	36.6 [30.7;56.3]	465	164 (35.3%)	33.1 [24.7;NYR]	1.05 [0.87;1.26] p=0.6239	--
Age Group (years)								
<75	488	220 (45.1%)	41.1 [29.1;NYR]	266	91 (34.2%)	40.5 [21.4;NYR]	1.03 [0.80;1.32] p=0.8186	0.6306
>=75	442	212 (48.0%)	34.4 [27.0;46.6]	199	73 (36.7%)	33.1 [21.2;NYR]	1.08 [0.82;1.41] p=0.5890	
Geographical Region								
Europe	456	184 (40.4%)	62.4 [38.5;NYR]	229	66 (28.8%)	NYR [27.4;NYR]	1.01 [0.76;1.35] p=0.9212	0.8606
North America	141	76 (53.9%)	25.8 [10.0;40.1]	63	30 (47.6%)	25.9 [5.9;NYR]	0.99 [0.65;1.53] p=0.9800	
Rest of the World	333	172 (51.7%)	28.3 [18.4;41.1]	173	68 (39.3%)	24.3 [17.1;NYR]	1.10 [0.83;1.47] p=0.4950	
Total Gleason Score								
<=7	511	240 (47.0%)	36.6 [27.0;62.4]	239	82 (34.3%)	33.1 [24.3;NYR]	1.09 [0.84;1.41] p=0.5077	0.6219
>=8	379	175 (46.2%)	34.8 [28.5;NYR]	207	75 (36.2%)	26.8 [20.8;NYR]	1.02 [0.78;1.35] p=0.8741	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:25:58

TABLE 2.1.2.19.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal discomfort - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal discomfort			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	14 (1.5%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	916 (98.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	3.83 (0.01)	36.31 (0.12)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.4118
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.69 [0.48;6.01]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:26:32

TABLE 2.1.2.19.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal discomfort - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	14 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.69 [0.48;6.01] p=0.4118	--
Age Group (years)								
<75	488	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.14 [0.30;4.30] p=0.8478	0.9915
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16223588 [0.00;NE] p=0.1832	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.45 [0.15;13.95] p=0.7463	0.9403
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16522990 [0.00;NE] p=0.3383	
Rest of the World	333	9 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.45 [0.30;6.93] p=0.6378	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.67 [0.32;22.10] p=0.3431	0.6751
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.25 [0.25;6.23] p=0.7827	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:26:32

TABLE 2.1.2.20.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal distension - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal distension			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	11 (2.4%)	26 (2.8%)
Number of censored cases	N	454 (97.6%)	904 (97.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	16.42 (0.10)	51.30 (0.26)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6677
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.85 [0.41;1.77]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:27:07

TABLE 2.1.2.20.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal distension - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	26 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.41;1.77] p=0.6677	--
Age Group (years)								
<75	488	16 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	7 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.88 [0.35;2.22] p=0.7900	0.9890
>=75	442	10 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.81 [0.25;2.65] p=0.7253	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.96 [0.18;5.03] p=0.9608	0.6035
North America	141	6 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.22 [0.26;19.06] p=0.4538	
Rest of the World	333	14 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	8 (4.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.66 [0.27;1.61] p=0.3596	
Total Gleason Score								
<=7	511	13 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.63 [0.23;1.75] p=0.3718	0.5226
>=8	379	12 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.30 [0.41;4.10] p=0.6555	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:27:08

TABLE 2.1.2.21.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal pain - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal pain			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	13 (2.8%)	41 (4.4%)
Number of censored cases	N	452 (97.2%)	889 (95.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	29.44 (0.22)	59.86 (0.39)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.8503
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.94 [0.49;1.80]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:27:42

TABLE 2.1.2.21.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal pain - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	41 (4.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	13 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.49;1.80] p=0.8503	--
Age Group (years)								
<75	488	19 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	8 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.75 [0.32;1.77] p=0.5095	0.3789
>=75	442	22 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.25 [0.46;3.39] p=0.6640	
Geographical Region								
Europe	456	17 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	7 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.69 [0.27;1.77] p=0.4418	0.9245
North America	141	8 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14548065 [0.00;NE] p=0.1157	
Rest of the World	333	16 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	6 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.84 [0.32;2.22] p=0.7261	
Total Gleason Score								
<=7	511	26 (5.1%)	NYR [NYR;NYR]	239	8 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.82 [0.36;1.87] p=0.6327	0.6628
>=8	379	15 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.45 [0.47;4.48] p=0.5146	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:27:42

TABLE 2.1.2.22.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal pain upper - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal pain upper			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	9 (1.9%)	33 (3.5%)
Number of censored cases	N	456 (98.1%)	897 (96.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	14.73 (0.08)	44.95 (0.24)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.4816
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.31 [0.62;2.78]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:28:17

TABLE 2.1.2.22.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Abdominal pain upper - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	33 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	9 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.31 [0.62;2.78] p=0.4816	--
Age Group (years)								
<75	488	20 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	266	6 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.14 [0.44;2.94] p=0.7821	0.8314
>=75	442	13 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.64 [0.46;5.81] p=0.4404	
Geographical Region								
Europe	456	16 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.97 [0.34;2.76] p=0.9498	0.8190
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.08;8.73] p=0.8929	
Rest of the World	333	14 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.07 [0.59;7.24] p=0.2459	
Total Gleason Score								
<=7	511	18 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	6.25 [0.82;47.31] p=0.0427	0.0566
>=8	379	13 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	7 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.67 [0.26;1.73] p=0.4017	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:28:17

TABLE 2.1.2.23.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Constipation - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Constipation			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	39 (8.4%)	121 (13.0%)
Number of censored cases	N	426 (91.6%)	809 (87.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	36.84 (0.62)	56.27 (0.66)
	Q1 [95% CI]	NYR [40.77;NYR]	NYR [63.21;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.9642
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.01 [0.70;1.46]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:28:52

TABLE 2.1.2.23.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Constipation - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	121 (13.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	39 (8.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.01 [0.70;1.46] p=0.9642	--
Age Group (years)								
<75	488	51 (10.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	19 (7.1%)	NYR [40.8;NYR]	0.83 [0.48;1.43] p=0.4973	0.5308
>=75	442	70 (15.8%)	NYR [64.1;NYR]	199	20 (10.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.13 [0.68;1.87] p=0.6460	
Geographical Region								
Europe	456	50 (11.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	18 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.91 [0.52;1.58] p=0.7341	0.7392
North America	141	24 (17.0%)	NYR [64.1;NYR]	63	6 (9.5%)	NYR [40.8;NYR]	1.23 [0.49;3.08] p=0.6516	
Rest of the World	333	47 (14.1%)	NYR [63.2;NYR]	173	15 (8.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.98 [0.54;1.78] p=0.9552	
Total Gleason Score								
<=7	511	71 (13.9%)	NYR [NYR;NYR]	239	18 (7.5%)	NYR [40.8;NYR]	1.25 [0.74;2.12] p=0.4068	0.3741
>=8	379	45 (11.9%)	NYR [64.1;NYR]	207	18 (8.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.81 [0.46;1.44] p=0.4792	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:28:53

TABLE 2.1.2.24.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Diarrhoea - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Diarrhoea			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	47 (10.1%)	112 (12.0%)
Number of censored cases	N	418 (89.9%)	818 (88.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	36.29 (0.60)	46.27 (0.50)
	Q1 [95% CI]	NYR [40.48;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5760
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.91 [0.64;1.28]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:29:27

TABLE 2.1.2.24.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Diarrhoea - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	112 (12.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	47 (10.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.91 [0.64;1.28] p=0.5760	--
Age Group (years)								
<75	488	62 (12.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	25 (9.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.98 [0.61;1.59] p=0.9475	0.5834
>=75	442	50 (11.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	22 (11.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.83 [0.50;1.38] p=0.4709	
Geographical Region								
Europe	456	43 (9.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	23 (10.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.64 [0.38;1.08] p=0.0916	0.3040
North America	141	24 (17.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	9 (14.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.02 [0.47;2.22] p=0.9618	
Rest of the World	333	45 (13.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	15 (8.7%)	NYR [40.5;NYR]	1.29 [0.71;2.33] p=0.4058	
Total Gleason Score								
<=7	511	61 (11.9%)	NYR [NYR;NYR]	239	23 (9.6%)	NYR [40.5;NYR]	0.95 [0.58;1.56] p=0.8458	0.8458
>=8	379	46 (12.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	21 (10.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.92 [0.54;1.56] p=0.7580	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:29:28

TABLE 2.1.2.25.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dyspepsia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dyspepsia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	5 (1.1%)	29 (3.1%)
Number of censored cases	N	460 (98.9%)	901 (96.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	9.80 (0.04)	39.37 (0.21)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0681
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.37 [0.91;6.17]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:30:03

TABLE 2.1.2.25.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dyspepsia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	29 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	2.37 [0.91;6.17] p=0.0681	--
Age Group (years)								
<75	488	12 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.63 [0.45;5.88] p=0.4485	0.5067
>=75	442	17 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	3.39 [0.78;14.73] p=0.0838	
Geographical Region								
Europe	456	14 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.80 [0.63;12.47] p=0.1592	0.8370
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15694258 [0.00;NE] p=0.2077	
Rest of the World	333	11 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.59 [0.44;5.72] p=0.4759	
Total Gleason Score								
<=7	511	22 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	8.22 [1.10;61.34] p=0.0141	0.0650
>=8	379	6 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.02 [0.25;4.07] p=0.9817	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:30:04

TABLE 2.1.2.26.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dysphagia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dysphagia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	15 (1.6%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	915 (98.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	11.01 (0.04)	34.56 (0.10)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.8401
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.12 [0.36;3.47]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:30:41

TABLE 2.1.2.26.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dysphagia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	15 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.12 [0.36;3.47] p=0.8401	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.93 [0.18;4.72] p=0.9303	0.9260
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.27 [0.26;6.12] p=0.7649	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.67 [0.12;3.69] p=0.6423	0.9270
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.57 [0.09;3.53] p=0.5451	
Rest of the World	333	7 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4945023 [0.00;NE] p=0.1853	
Total Gleason Score								
<=7	511	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.36 [0.29;6.41] p=0.6970	0.3633
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.56 [0.09;3.51] p=0.5273	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:30:41

TABLE 2.1.2.27.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Flatulence - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Flatulence			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	7 (1.5%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	458 (98.5%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.61 (0.14)	14.39 (0.05)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.9666
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.02 [0.42;2.49]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:31:16

TABLE 2.1.2.27.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Flatulence - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.02 [0.42;2.49] p=0.9666	--
Age Group (years)								
<75	488	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.24 [0.39;3.98] p=0.7147	0.6995
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.76 [0.19;3.06] p=0.6944	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.15 [0.22;5.96] p=0.8672	0.6091
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.48 [0.11;2.19] p=0.3327	
Rest of the World	333	7 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.66 [0.34;8.01] p=0.5244	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.67 [0.19;2.32] p=0.5261	0.4620
>=8	379	9 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.52 [0.41;5.64] p=0.5251	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:31:16

TABLE 2.1.2.28.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gastritis - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gastritis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	12 (1.3%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	918 (98.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	3.71 (0.01)	34.66 (0.10)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6254
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.38 [0.38;5.00]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:31:51

TABLE 2.1.2.28.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gastritis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	12 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.38 [0.38;5.00] p=0.6254	--
Age Group (years)								
<75	488	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.33 [0.04;2.60] p=0.2740	0.1258
>=75	442	10 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	3.37 [0.42;26.73] p=0.2222	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.47 [0.16;13.70] p=0.7325	0.9572
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14778700 [0.00;NE] p=0.3683	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.96 [0.18;5.07] p=0.9660	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.77 [0.14;4.22] p=0.7596	0.5483
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.02 [0.23;17.75] p=0.5158	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:31:51

TABLE 2.1.2.29.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gastrooesophageal reflux disease - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gastrooesophageal reflux disease			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	29 (3.1%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	901 (96.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	24.25 (0.08)	62.18 (0.35)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0662
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.94 [0.88;9.84]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:32:26

TABLE 2.1.2.29.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gastrooesophageal reflux disease - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	29 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.94 [0.88;9.84] p=0.0662	--
Age Group (years)								
<75	488	16 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	2.30 [0.51;10.30] p=0.2647	0.7367
>=75	442	13 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	4.30 [0.55;33.43] p=0.1290	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15602095 [0.00;NE] p=0.1361	0.9675
North America	141	10 (7.1%)	NYR [64.0;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	3.07 [0.38;24.85] p=0.2688	
Rest of the World	333	13 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.91 [0.42;8.69] p=0.3960	
Total Gleason Score								
<=7	511	15 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	4.64 [0.60;35.84] p=0.1057	0.5007
>=8	379	11 (2.9%)	NYR [64.0;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.70 [0.36;7.93] p=0.4940	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:32:26

TABLE 2.1.2.30.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Inguinal hernia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Inguinal hernia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	5 (1.1%)	7 (0.8%)
Number of censored cases	N	460 (98.9%)	923 (99.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	20.41 (0.09)	36.35 (0.06)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0656
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.33 [0.10;1.13]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:33:01

TABLE 2.1.2.30.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Inguinal hernia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	7 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.33 [0.10;1.13] p=0.0656	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.44 [0.09;2.18] p=0.2998	0.9420
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.29 [0.05;1.83] p=0.1643	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.29 [0.13;12.31] p=0.8258	0.5368
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.15 [0.03;0.75] p=0.0101	
Total Gleason Score								
<=7	511	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.22 [0.13;11.59] p=0.8645	0.2651
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.16 [0.03;0.80] p=0.0133	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:33:02

TABLE 2.1.2.31.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nausea - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nausea			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	42 (9.0%)	125 (13.4%)
Number of censored cases	N	423 (91.0%)	805 (86.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	30.17 (0.44)	46.59 (0.55)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2755
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.22 [0.85;1.74]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:33:36

TABLE 2.1.2.31.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nausea - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	125 (13.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	42 (9.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.22 [0.85;1.74] p=0.2755	--
Age Group (years)								
<75	488	65 (13.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	26 (9.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.11 [0.70;1.77] p=0.6545	0.4102
>=75	442	60 (13.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	16 (8.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.40 [0.80;2.45] p=0.2336	
Geographical Region								
Europe	456	47 (10.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	16 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.10 [0.62;1.97] p=0.7434	0.9040
North America	141	31 (22.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	11 (17.5%)	NYR [33.1;NYR]	1.15 [0.57;2.31] p=0.6948	
Rest of the World	333	47 (14.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	15 (8.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.35 [0.75;2.43] p=0.3185	
Total Gleason Score								
<=7	511	58 (11.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	22 (9.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.01 [0.61;1.66] p=0.9764	0.2718
>=8	379	60 (15.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	18 (8.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.87;2.53] p=0.1457	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:33:37

TABLE 2.1.2.32.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rectal haemorrhage - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rectal haemorrhage			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	12 (1.3%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	918 (98.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	58.26 (0.19)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1167
Stratified Cox PH model	HR (b)		4850304 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:34:11

TABLE 2.1.2.32.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rectal haemorrhage - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	12 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4850304 [0.00;NE] p=0.1167	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5318736 [0.00;NE] p=0.2739	0.9999
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4422269 [0.00;NE] p=0.2751	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5460577 [0.00;NE] p=0.3065	1.0000
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4293333 [0.00;NE] p=0.5432	
Rest of the World	333	6 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4490807 [0.00;NE] p=0.2980	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4978041 [0.00;NE] p=0.1840	0.9997
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4494230 [0.00;NE] p=0.5173	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:34:12

TABLE 2.1.2.33.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Toothache - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Toothache			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	14 (1.5%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	916 (98.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	0.82 (.)	31.92 (0.09)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1348
Stratified Cox PH model	HR (b)		4.22 [0.54;32.73]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:34:46

TABLE 2.1.2.33.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Toothache - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	14 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	4.22 [0.54;32.73] p=0.1348	--
Age Group (years)								
<75	488	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5490390 [0.00;NE] p=0.1032	0.9916
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.51 [0.17;13.41] p=0.7096	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4939733 [0.00;NE] p=0.2750	0.9999
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.52 [0.04;6.23] p=0.5982	
Rest of the World	333	7 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15853737 [0.00;NE] p=0.1114	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5016793 [0.00;NE] p=0.2040	0.9919
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.64 [0.32;21.96] p=0.3500	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:34:47

TABLE 2.1.2.34.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Vomiting - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Vomiting			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	20 (4.3%)	27 (2.9%)
Number of censored cases	N	445 (95.7%)	903 (97.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	31.66 (0.32)	28.77 (0.12)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0115
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.47 [0.26;0.86]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:35:22

TABLE 2.1.2.34.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Vomiting - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	27 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	465	20 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.47 [0.26;0.86] p=0.0115	--
Age Group (years)								
<75	488	12 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	13 (4.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.31 [0.14;0.70] p=0.0030	0.1713
>=75	442	15 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	7 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.73 [0.30;1.82] p=0.5011	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.32 [0.09;1.06] p=0.0501	0.4108
North America	141	10 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	4 (6.3%)	NYR [33.1;NYR]	0.77 [0.24;2.49] p=0.6600	
Rest of the World	333	12 (3.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	10 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.44 [0.19;1.02] p=0.0498	
Total Gleason Score								
<=7	511	12 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	10 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.36 [0.15;0.86] p=0.0169	0.7584
>=8	379	13 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	10 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.50 [0.22;1.15] p=0.0979	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:35:23

TABLE 2.1.2.35.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=General disorders and administration site conditions - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=General disorders and administration site conditions			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	150 (32.3%)	510 (54.8%)
Number of censored cases	N	315 (67.7%)	420 (45.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	24.68 (0.80)	28.03 (0.87)
	Q1 [95% CI]	10.02 [6.47;12.32]	1.45 [1.15;2.40]
	Median [95% CI]	36.8 [26.8;NYR]	19.3 [14.7;25.2]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		<0.0001
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.66 [1.38;2.00]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:35:58

TABLE 2.1.2.35.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=General disorders and administration site conditions - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	510 (54.8%)	19.3 [14.7;25.2]	465	150 (32.3%)	36.8 [26.8;NYR]	1.66 [1.38;2.00] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	256 (52.5%)	24.6 [14.9;36.7]	266	80 (30.1%)	NYR [25.6;NYR]	1.62 [1.26;2.09] p=0.0002	0.8247
>=75	442	254 (57.5%)	14.9 [11.0;22.2]	199	70 (35.2%)	29.7 [25.7;NYR]	1.67 [1.28;2.18] p=0.0001	
Geographical Region								
Europe	456	244 (53.5%)	22.2 [14.7;36.7]	229	70 (30.6%)	NYR [25.7;NYR]	1.63 [1.24;2.13] p=0.0004	0.8429
North America	141	94 (66.7%)	7.2 [3.4;14.4]	63	26 (41.3%)	26.9 [17.7;NYR]	1.82 [1.17;2.82] p=0.0066	
Rest of the World	333	172 (51.7%)	27.5 [15.3;44.3]	173	54 (31.2%)	NYR [25.6;NYR]	1.60 [1.17;2.18] p=0.0027	
Total Gleason Score								
<=7	511	292 (57.1%)	15.2 [11.1;22.1]	239	82 (34.3%)	34.8 [25.7;NYR]	1.68 [1.31;2.15] p<0.0001	0.5824
>=8	379	196 (51.7%)	24.8 [14.4;52.0]	207	66 (31.9%)	NYR [25.6;NYR]	1.52 [1.14;2.01] p=0.0037	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:35:58

TABLE 2.1.2.36.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Asthenia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Asthenia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	32 (6.9%)	94 (10.1%)
Number of censored cases	N	433 (93.1%)	836 (89.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	34.29 (0.45)	33.64 (0.31)
	Q1 [95% CI]	NYR [36.83;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.4244
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.18 [0.79;1.77]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:36:33

TABLE 2.1.2.36.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Asthenia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	94 (10.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	32 (6.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.18 [0.79;1.77] p=0.4244	--
Age Group (years)								
<75	488	39 (8.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	17 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.96 [0.53;1.71] p=0.8806	0.3525
>=75	442	55 (12.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	15 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.42 [0.80;2.52] p=0.2276	
Geographical Region								
Europe	456	60 (13.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	24 (10.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.99 [0.61;1.61] p=0.9782	0.3716
North America	141	10 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [36.8;NYR]	3.82 [0.48;30.11] p=0.1719	
Rest of the World	333	24 (7.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	7 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.39 [0.59;3.25] p=0.4484	
Total Gleason Score								
<=7	511	57 (11.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	20 (8.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.06 [0.63;1.78] p=0.8237	0.7747
>=8	379	34 (9.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	12 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.26 [0.65;2.45] p=0.4993	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:36:34

TABLE 2.1.2.37.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Chest pain - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Chest pain			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	12 (2.6%)	40 (4.3%)
Number of censored cases	N	453 (97.4%)	890 (95.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	24.36 (0.17)	44.38 (0.26)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.8375
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.07 [0.55;2.08]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:37:09

TABLE 2.1.2.37.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Chest pain - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	40 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	12 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.07 [0.55;2.08] p=0.8375	--
Age Group (years)								
<75	488	20 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.37 [0.50;3.74] p=0.5317	0.5382
>=75	442	20 (4.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	7 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.35;2.05] p=0.7123	
Geographical Region								
Europe	456	16 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.04 [0.33;3.24] p=0.9443	0.8141
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.90 [0.23;3.50] p=0.8779	
Rest of the World	333	17 (5.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.18 [0.43;3.28] p=0.7482	
Total Gleason Score								
<=7	511	24 (4.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.20 [0.48;2.99] p=0.6956	0.6071
>=8	379	15 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.88 [0.33;2.35] p=0.8029	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:37:09

TABLE 2.1.2.38.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Fatigue - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Fatigue			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	73 (15.7%)	348 (37.4%)
Number of censored cases	N	392 (84.3%)	582 (62.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	29.36 (0.59)	37.06 (0.86)
	Q1 [95% CI]	34.79 [29.37;NYR]	3.91 [2.79;6.47]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		<0.0001
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.29 [1.78;2.96]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:37:44

TABLE 2.1.2.38.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Fatigue - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	348 (37.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	73 (15.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.29 [1.78;2.96] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	179 (36.7%)	NYR [57.2;NYR]	266	44 (16.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.10 [1.50;2.93] p<0.0001	0.3582
>=75	442	169 (38.2%)	NYR [53.1;NYR]	199	29 (14.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.53 [1.70;3.77] p<0.0001	
Geographical Region								
Europe	456	154 (33.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	29 (12.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.45 [1.64;3.66] p<0.0001	0.5718
North America	141	80 (56.7%)	14.4 [3.8;29.5]	63	15 (23.8%)	NYR [29.4;NYR]	2.68 [1.54;4.66] p=0.0003	
Rest of the World	333	114 (34.2%)	NYR [56.6;NYR]	173	29 (16.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.90 [1.26;2.86] p=0.0020	
Total Gleason Score								
<=7	511	196 (38.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	40 (16.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.26 [1.61;3.19] p<0.0001	0.9741
>=8	379	136 (35.9%)	NYR [56.6;NYR]	207	31 (15.0%)	NYR [NYR;NYR]	2.25 [1.52;3.34] p<0.0001	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:37:44

TABLE 2.1.2.39.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gait disturbance - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gait disturbance			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	32.76 (0.10)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0430
Stratified Cox PH model	HR (b)		15657007 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:38:20

TABLE 2.1.2.39.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gait disturbance - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15657007 [0.00;NE] p=0.0430	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15856065 [0.00;NE] p=0.1675	0.9999
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15142873 [0.00;NE] p=0.1452	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15040994 [0.00;NE] p=0.1951	1.0000
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16292894 [0.00;NE] p=0.5039	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15846640 [0.00;NE] p=0.1616	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15654745 [0.00;NE] p=0.0861	0.9998
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14188447 [0.00;NE] p=0.3187	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:38:21

TABLE 2.1.2.40.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Influenza like illness - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Influenza like illness			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	7 (1.5%)	7 (0.8%)
Number of censored cases	N	458 (98.5%)	923 (99.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	27.61 (0.15)	65.33 (0.18)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [65.74;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0505
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.35 [0.11;1.05]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:38:56

TABLE 2.1.2.40.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Influenza like illness - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	7 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.35 [0.11;1.05] p=0.0505	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.37 [0.10;1.37] p=0.1203	0.6844
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [65.7;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.34 [0.05;2.58] p=0.2784	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.15;2.15] p=0.4058	0.8898
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [65.7;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.11 [0.01;1.07] p=0.0231	
Total Gleason Score								
<=7	511	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.36 [0.09;1.49] p=0.1421	0.8945
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [65.7;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.17 [0.02;1.63] p=0.0807	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:38:56

TABLE 2.1.2.41.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Local swelling - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Local swelling			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	6 (1.3%)	13 (1.4%)
Number of censored cases	N	459 (98.7%)	917 (98.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	30.04 (0.16)	54.89 (0.19)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.3151
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.59 [0.21;1.66]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:39:32

TABLE 2.1.2.41.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Local swelling - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	13 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.59 [0.21;1.66] p=0.3151	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.46 [0.10;2.13] p=0.3070	0.6738
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.76 [0.19;3.00] p=0.6939	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.89 [0.22;16.08] p=0.5527	0.3875
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [30.4;NYR]	0.44 [0.07;2.81] p=0.3752	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.26 [0.04;1.62] p=0.1221	
Total Gleason Score								
<=7	511	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.90 [0.17;4.61] p=0.8965	0.4794
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.39 [0.10;1.62] p=0.1809	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:39:32

TABLE 2.1.2.42.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Malaise - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Malaise			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	17 (1.8%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	913 (98.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	11.72 (0.03)	30.51 (0.11)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2355
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.08 [0.60;7.20]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:40:08

TABLE 2.1.2.42.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Malaise - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	17 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.08 [0.60;7.20] p=0.2355	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.99 [0.19;5.24] p=0.9873	0.2626
>=75	442	12 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	4.29 [0.55;33.26] p=0.1292	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.86 [0.21;16.36] p=0.5696	0.5697
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.75 [0.07;8.32] p=0.8149	
Rest of the World	333	10 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	3.92 [0.50;31.01] p=0.1624	
Total Gleason Score								
<=7	511	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.75 [0.38;8.11] p=0.4695	0.8150
>=8	379	6 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.62 [0.31;22.09] p=0.3593	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:40:09

TABLE 2.1.2.43.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Oedema peripheral - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Oedema peripheral			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	23 (4.9%)	59 (6.3%)
Number of censored cases	N	442 (95.1%)	871 (93.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	36.11 (0.41)	48.59 (0.37)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6197
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.88 [0.54;1.45]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:40:45

TABLE 2.1.2.43.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Oedema peripheral - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	59 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	23 (4.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.88 [0.54;1.45] p=0.6197	--
Age Group (years)								
<75	488	24 (4.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	10 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.83 [0.38;1.77] p=0.6216	0.9460
>=75	442	35 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	13 (6.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.93 [0.48;1.77] p=0.8164	
Geographical Region								
Europe	456	27 (5.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.53 [0.62;3.77] p=0.3545	0.2828
North America	141	8 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	5 (7.9%)	NYR [38.0;NYR]	0.57 [0.18;1.77] p=0.3209	
Rest of the World	333	24 (7.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	12 (6.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.72 [0.35;1.47] p=0.3670	
Total Gleason Score								
<=7	511	37 (7.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	12 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.00 [0.51;1.95] p=0.9923	0.5267
>=8	379	20 (5.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	10 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.78 [0.36;1.71] p=0.5415	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:40:45

TABLE 2.1.2.44.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pain - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pain			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	5 (1.1%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	460 (98.9%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	12.26 (0.04)	31.02 (0.08)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.4280
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.64 [0.21;1.94]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:41:20

TABLE 2.1.2.44.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pain - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.64 [0.21;1.94] p=0.4280	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.51 [0.09;3.09] p=0.4607	0.9740
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.72 [0.18;2.93] p=0.6467	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.31 [0.07;1.31] p=0.0932	0.4152
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16027986 [0.00;NE] p=0.5105	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.64 [0.19;14.49] p=0.6531	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.93 [0.18;4.91] p=0.9313	0.6426
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.42 [0.09;1.95] p=0.2548	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:41:20

TABLE 2.1.2.45.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pyrexia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pyrexia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	8 (1.7%)	23 (2.5%)
Number of censored cases	N	457 (98.3%)	907 (97.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	20.91 (0.10)	56.05 (0.26)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.3991
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.70 [0.30;1.61]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:41:56

TABLE 2.1.2.45.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pyrexia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	23 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	8 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.70 [0.30;1.61] p=0.3991	--
Age Group (years)								
<75	488	12 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.98 [0.26;3.59] p=0.9707	0.4933
>=75	442	11 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.54 [0.18;1.63] p=0.2692	
Geographical Region								
Europe	456	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.72 [0.22;2.35] p=0.5816	0.9991
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	13106558 [0.00;NE] p=0.3743	
Rest of the World	333	9 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.51 [0.15;1.78] p=0.2818	
Total Gleason Score								
<=7	511	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.60 [0.18;1.98] p=0.3949	0.7117
>=8	379	12 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.82 [0.25;2.66] p=0.7449	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:41:56

TABLE 2.1.2.46.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Infections and infestations - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Infections and infestations			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	115 (24.7%)	337 (36.2%)
Number of censored cases	N	350 (75.3%)	593 (63.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.00 (0.66)	42.50 (0.89)
	Q1 [95% CI]	17.28 [14.29;21.42]	19.48 [15.87;22.44]
	Median [95% CI]	NYR [28.8;NYR]	58.5 [47.2;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1227
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.84 [0.67;1.05]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:42:31

TABLE 2.1.2.46.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Infections and infestations - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	337 (36.2%)	58.5 [47.2;NYR]	465	115 (24.7%)	NYR [28.8;NYR]	0.84 [0.67;1.05] p=0.1227	--
Age Group (years)								
<75	488	176 (36.1%)	63.7 [46.8;NYR]	266	59 (22.2%)	NYR [28.8;NYR]	0.88 [0.65;1.19] p=0.4056	0.7856
>=75	442	161 (36.4%)	49.8 [43.8;NYR]	199	56 (28.1%)	NYR [22.3;NYR]	0.81 [0.59;1.11] p=0.1872	
Geographical Region								
Europe	456	157 (34.4%)	63.7 [58.5;NYR]	229	50 (21.8%)	NYR [28.8;NYR]	0.86 [0.62;1.20] p=0.3722	0.9596
North America	141	55 (39.0%)	46.8 [36.0;NYR]	63	20 (31.7%)	25.1 [20.8;NYR]	0.73 [0.43;1.25] p=0.2499	
Rest of the World	333	125 (37.5%)	47.7 [40.3;NYR]	173	45 (26.0%)	NYR [22.3;NYR]	0.89 [0.63;1.26] p=0.5128	
Total Gleason Score								
<=7	511	187 (36.6%)	58.5 [45.1;NYR]	239	63 (26.4%)	33.5 [25.1;NYR]	0.81 [0.60;1.09] p=0.1709	0.7341
>=8	379	133 (35.1%)	47.8 [46.6;NYR]	207	48 (23.2%)	NYR [26.6;NYR]	0.86 [0.61;1.21] p=0.3884	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:42:31

TABLE 2.1.2.47.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Bronchitis - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Bronchitis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	21 (2.3%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	909 (97.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	24.37 (0.09)	57.39 (0.26)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7518
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.20 [0.39;3.66]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:43:09

TABLE 2.1.2.47.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Bronchitis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	21 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.20 [0.39;3.66] p=0.7518	--
Age Group (years)								
<75	488	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.89 [0.23;15.78] p=0.5516	0.4953
>=75	442	12 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.98 [0.26;3.69] p=0.9755	
Geographical Region								
Europe	456	14 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.11 [0.39;24.60] p=0.2582	0.3218
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.96 [0.10;9.49] p=0.9748	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.41 [0.06;2.78] p=0.3495	
Total Gleason Score								
<=7	511	16 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.25 [0.35;4.51] p=0.7308	0.9483
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.26 [0.14;11.66] p=0.8379	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:43:09

TABLE 2.1.2.48.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cellulitis - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cellulitis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	22.45 (0.08)	47.14 (0.16)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5853
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.42 [0.40;5.11]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:43:47

TABLE 2.1.2.48.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cellulitis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.42 [0.40;5.11] p=0.5853	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5341054 [0.00;NE] p=0.2881	0.9910
>=75	442	10 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.00 [0.26;3.78] p=0.9949	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5619653 [0.00;NE] p=0.3297	0.9864
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.44 [0.04;5.37] p=0.5121	
Rest of the World	333	9 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.54 [0.32;7.38] p=0.5850	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.82 [0.16;4.27] p=0.8102	0.4007
>=8	379	9 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.76 [0.34;22.74] p=0.3249	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:43:47

TABLE 2.1.2.49.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cystitis - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cystitis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	5 (0.5%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	925 (99.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	24.92 (0.10)	47.27 (0.08)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0210
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.20 [0.05;0.88]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:44:22

TABLE 2.1.2.49.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cystitis - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	5 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.20 [0.05;0.88] p=0.0210	--
Age Group (years)								
<75	488	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.29 [0.05;1.87] p=0.1718	0.7847
>=75	442	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.12 [0.01;1.41] p=0.0599	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.25 [0.03;1.95] p=0.1644	0.8563
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	12237816 [0.00;NE] p=0.6390	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.13 [0.01;1.45] p=0.0520	
Total Gleason Score								
<=7	511	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.06;6.02] p=0.6461	0.5336
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.21 [0.02;2.09] p=0.1539	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:44:23

TABLE 2.1.2.50.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gastroenteritis - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gastroenteritis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	22.52 (0.07)	55.00 (0.16)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5683
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.67 [0.16;2.70]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:44:58

TABLE 2.1.2.50.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gastroenteritis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.67 [0.16;2.70] p=0.5683	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.74 [0.06;8.67] p=0.8095	0.9138
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.69 [0.13;3.74] p=0.6698	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.33 [0.15;12.10] p=0.8017	0.6566
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.38 [0.06;2.62] p=0.3134	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.66 [0.06;7.29] p=0.7331	0.9854
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.83 [0.08;8.66] p=0.8748	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:44:58

TABLE 2.1.2.51.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Herpes zoster - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Herpes zoster			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	14.79 (0.04)	42.99 (0.15)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2601
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.30 [0.52;10.21]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:45:58

TABLE 2.1.2.51.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Herpes zoster - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.30 [0.52;10.21] p=0.2601	--
Age Group (years)								
<75	488	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.09 [0.22;5.47] p=0.9142	0.9913
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	13979315 [0.00;NE] p=0.1208	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5230661 [0.00;NE] p=0.2174	0.9999
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14826191 [0.00;NE] p=0.4059	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.17 [0.24;5.70] p=0.8454	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5015909 [0.00;NE] p=0.1425	0.9910
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.99 [0.19;5.06] p=0.9893	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:45:58

TABLE 2.1.2.52.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Influenza - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Influenza			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	7 (1.5%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	458 (98.5%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	38.23 (0.33)	53.28 (0.20)
	Q1 [95% CI]	NYR [38.97;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2418
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.57 [0.22;1.47]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:46:34

TABLE 2.1.2.52.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Influenza - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.57 [0.22;1.47] p=0.2418	--
Age Group (years)								
<75	488	12 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.81 [0.24;2.68] p=0.7261	0.3920
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [39.0;NYR]	0.23 [0.04;1.20] p=0.0599	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.13 [0.03;0.53] p=0.0012	0.1475
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.12 [0.12;10.95] p=0.9202	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.29 [0.27;19.32] p=0.4344	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.71 [0.14;3.64] p=0.6786	0.3639
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [39.0;NYR]	0.38 [0.11;1.30] p=0.1114	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:46:35

TABLE 2.1.2.53.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Lower respiratory tract infection - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Lower respiratory tract infection			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	6 (1.3%)	14 (1.5%)
Number of censored cases	N	459 (98.7%)	916 (98.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	30.84 (0.17)	37.93 (0.11)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2899
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.59 [0.22;1.59]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:47:10

TABLE 2.1.2.53.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Lower respiratory tract infection - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	14 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.59 [0.22;1.59] p=0.2899	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.49 [0.14;1.74] p=0.2594	0.4912
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.90 [0.18;4.54] p=0.8989	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.52 [0.09;3.02] p=0.4626	0.9773
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16417777 [0.00;NE] p=0.5008	
Rest of the World	333	9 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.17;1.99] p=0.3846	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.75 [0.19;2.95] p=0.6838	0.8471
>=8	379	6 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.52 [0.12;2.19] p=0.3661	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:47:10

TABLE 2.1.2.54.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nasopharyngitis - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nasopharyngitis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	11 (2.4%)	40 (4.3%)
Number of censored cases	N	454 (97.6%)	890 (95.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	30.49 (0.23)	43.78 (0.26)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5468
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.23 [0.62;2.43]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:47:46

TABLE 2.1.2.54.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nasopharyngitis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	40 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.23 [0.62;2.43] p=0.5468	--
Age Group (years)								
<75	488	23 (4.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	6 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.39 [0.56;3.47] p=0.4727	0.7827
>=75	442	17 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.00 [0.36;2.80] p=0.9956	
Geographical Region								
Europe	456	23 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.50 [0.56;4.02] p=0.4209	0.5873
North America	141	6 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.33 [0.28;19.45] p=0.4221	
Rest of the World	333	11 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.72 [0.24;2.12] p=0.5488	
Total Gleason Score								
<=7	511	22 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	2.57 [0.76;8.69] p=0.1149	0.1392
>=8	379	15 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	7 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.77 [0.31;1.91] p=0.5732	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:47:46

TABLE 2.1.2.55.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pneumonia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pneumonia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	11 (2.4%)	37 (4.0%)
Number of censored cases	N	454 (97.6%)	893 (96.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	22.49 (0.12)	62.84 (0.40)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [65.25;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.4802
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.78 [0.38;1.57]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:48:23

TABLE 2.1.2.55.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pneumonia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	37 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.78 [0.38;1.57] p=0.4802	--
Age Group (years)								
<75	488	12 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	6 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.63 [0.23;1.74] p=0.3706	0.1910
>=75	442	25 (5.7%)	NYR [65.2;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.34;2.57] p=0.9052	
Geographical Region								
Europe	456	19 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.61 [0.46;5.62] p=0.4484	0.4378
North America	141	8 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	4 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.44 [0.12;1.57] p=0.1935	
Rest of the World	333	10 (3.0%)	NYR [65.2;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.49 [0.14;1.75] p=0.2641	
Total Gleason Score								
<=7	511	19 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	8 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.55 [0.23;1.30] p=0.1654	0.2045
>=8	379	16 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.30 [0.36;4.72] p=0.6944	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:48:24

TABLE 2.1.2.56.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Respiratory tract infection - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Respiratory tract infection			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	4.30 (0.01)	38.26 (0.13)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.4074
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.70 [0.48;5.99]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:49:00

TABLE 2.1.2.56.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Respiratory tract infection - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.70 [0.48;5.99] p=0.4074	--
Age Group (years)								
<75	488	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5160223 [0.00;NE] p=0.1931	0.9899
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.07 [0.28;4.07] p=0.9174	
Geographical Region								
Europe	456	15 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.37 [0.53;10.65] p=0.2472	0.9999
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.00 [0.00;NE] p=0.1461	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14159405 [0.00;NE] p=0.5644	
Total Gleason Score								
<=7	511	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.55 [0.32;7.42] p=0.5780	0.7492
>=8	379	6 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.83 [0.21;15.83] p=0.5759	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:49:00

TABLE 2.1.2.57.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Sinusitis - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Sinusitis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	9 (1.0%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	921 (99.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	29.19 (0.12)	54.55 (0.16)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.3900
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.58 [0.16;2.04]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:49:35

TABLE 2.1.2.57.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Sinusitis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	9 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.16;2.04] p=0.3900	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.65 [0.16;2.73] p=0.5569	0.8776
>=75	442	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.41 [0.03;6.56] p=0.5136	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.43 [0.09;2.06] p=0.2796	0.9188
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4874021 [0.00;NE] p=0.4729	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.48 [0.03;6.80] p=0.5778	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.83 [0.08;8.23] p=0.8717	0.3719
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.53 [0.12;2.45] p=0.4103	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:49:36

TABLE 2.1.2.58.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Skin infection - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Skin infection			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	12 (1.3%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	918 (98.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	1.94 (.)	37.05 (0.10)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1762
Stratified Cox PH model	HR (b)		3.76 [0.48;29.50]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:50:12

TABLE 2.1.2.58.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Skin infection - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	12 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	3.76 [0.48;29.50] p=0.1762	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.21 [0.13;11.58] p=0.8697	0.9928
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5367757 [0.00;NE] p=0.1261	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.80 [0.21;15.60] p=0.5891	1.0000
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15983860 [0.00;NE] p=0.5116	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5293280 [0.00;NE] p=0.2335	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.51 [0.17;13.59] p=0.7095	0.9935
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5066429 [0.00;NE] p=0.2595	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:50:12

TABLE 2.1.2.59.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Upper respiratory tract infection - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Upper respiratory tract infection			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	16 (3.4%)	37 (4.0%)
Number of censored cases	N	449 (96.6%)	893 (96.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	28.45 (0.24)	56.67 (0.34)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1958
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.67 [0.36;1.23]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:50:51

TABLE 2.1.2.59.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Upper respiratory tract infection - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	37 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	16 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.67 [0.36;1.23] p=0.1958	--
Age Group (years)								
<75	488	18 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	11 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.49 [0.22;1.10] p=0.0784	0.1790
>=75	442	19 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.08 [0.39;2.94] p=0.8867	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.62 [0.18;2.18] p=0.4524	0.5965
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.33 [0.07;1.56] p=0.1439	
Rest of the World	333	25 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	9 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.39;1.87] p=0.6927	
Total Gleason Score								
<=7	511	19 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	9 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.66 [0.29;1.49] p=0.3153	0.7201
>=8	379	16 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	7 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.62 [0.24;1.60] p=0.3225	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:50:51

TABLE 2.1.2.60.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary tract infection - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary tract infection			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	33 (7.1%)	70 (7.5%)
Number of censored cases	N	432 (92.9%)	860 (92.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	31.21 (0.41)	58.87 (0.50)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0021
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.51 [0.33;0.79]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:51:28

TABLE 2.1.2.60.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary tract infection - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	70 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	33 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.51 [0.33;0.79] p=0.0021	--
Age Group (years)								
<75	488	39 (8.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	16 (6.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.31;1.07] p=0.0776	0.4865
>=75	442	31 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	17 (8.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.24;0.83] p=0.0090	
Geographical Region								
Europe	456	29 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	16 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.36 [0.19;0.70] p=0.0017	0.4982
North America	141	10 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	5 (7.9%)	NYR [32.5;NYR]	0.54 [0.18;1.63] p=0.2715	
Rest of the World	333	31 (9.3%)	NYR [63.2;NYR]	173	12 (6.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.71 [0.35;1.43] p=0.3319	
Total Gleason Score								
<=7	511	32 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	21 (8.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.34 [0.19;0.61] p=0.0002	0.0256
>=8	379	35 (9.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	10 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.90 [0.43;1.87] p=0.7777	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:51:28

TABLE 2.1.2.61.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urosepsis - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urosepsis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	13.67 (.)	58.84 (0.17)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6265
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.69 [0.20;14.22]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:52:04

TABLE 2.1.2.61.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urosepsis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.69 [0.20;14.22] p=0.6265	--
Age Group (years)								
<75	488	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.51 [0.05;5.74] p=0.5793	0.9913
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4848371 [0.00;NE] p=0.2946	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4976747 [0.00;NE] p=0.2666	0.9999
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4272940 [0.00;NE] p=0.5995	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.07 [0.00;2.63] p=0.0954	
Total Gleason Score								
<=7	511	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4851573 [0.00;NE] p=0.2552	0.9903
>=8	379	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.27 [0.02;4.33] p=0.3205	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:52:04

TABLE 2.1.2.62.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Injury, poisoning and procedural complications - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Injury, poisoning and procedural complications			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	60 (12.9%)	297 (31.9%)
Number of censored cases	N	405 (87.1%)	633 (68.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	33.95 (0.70)	41.91 (0.76)
	Q1 [95% CI]	33.48 [32.39;NYR]	21.39 [18.43;25.17]
	Median [95% CI]	NYR [39.7;NYR]	NYR [55.6;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0047
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.50 [1.13;1.99]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:52:40

TABLE 2.1.2.62.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Injury, poisoning and procedural complications - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	297 (31.9%)	NYR [55.6;NYR]	465	60 (12.9%)	NYR [39.7;NYR]	1.50 [1.13;1.99] p=0.0047	--
Age Group (years)								
<75	488	143 (29.3%)	NYR [55.6;NYR]	266	35 (13.2%)	NYR [36.8;NYR]	1.17 [0.80;1.71] p=0.4274	0.1223
>=75	442	154 (34.8%)	55.8 [49.1;NYR]	199	25 (12.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.96 [1.27;3.00] p=0.0018	
Geographical Region								
Europe	456	136 (29.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	24 (10.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.62 [1.04;2.52] p=0.0320	0.6739
North America	141	60 (42.6%)	36.8 [25.7;NYR]	63	16 (25.4%)	39.7 [33.2;NYR]	1.24 [0.71;2.16] p=0.4575	
Rest of the World	333	101 (30.3%)	58.2 [51.5;NYR]	173	20 (11.6%)	NYR [36.8;NYR]	1.57 [0.96;2.55] p=0.0687	
Total Gleason Score								
<=7	511	158 (30.9%)	NYR [51.4;NYR]	239	34 (14.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.30 [0.89;1.90] p=0.1705	0.5161
>=8	379	122 (32.2%)	NYR [55.4;NYR]	207	25 (12.1%)	NYR [39.7;NYR]	1.65 [1.06;2.55] p=0.0241	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:52:40

TABLE 2.1.2.63.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Contusion - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Contusion			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	36.62 (0.18)	47.39 (0.16)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6664
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.32 [0.37;4.71]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:53:17

TABLE 2.1.2.63.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Contusion - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.32 [0.37;4.71] p=0.6664	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.98 [0.10;9.86] p=0.9860	0.9521
>=75	442	11 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.40 [0.30;6.49] p=0.6653	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5504484 [0.00;NE] p=0.2989	0.9999
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14600436 [0.00;NE] p=0.1304	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [36.8;NYR]	0.23 [0.05;1.12] p=0.0508	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.74 [0.21;14.63] p=0.6035	0.6817
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.91 [0.17;4.74] p=0.9098	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:53:17

TABLE 2.1.2.64.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Fall - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Fall			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	25 (5.4%)	164 (17.6%)
Number of censored cases	N	440 (94.6%)	766 (82.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	37.23 (0.50)	47.51 (0.59)
	Q1 [95% CI]	NYR [36.83;NYR]	52.37 [45.80;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0048
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.84 [1.20;2.82]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:53:53

TABLE 2.1.2.64.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Fall - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	164 (17.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	25 (5.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.84 [1.20;2.82] p=0.0048	--
Age Group (years)								
<75	488	68 (13.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	17 (6.4%)	NYR [39.7;NYR]	0.96 [0.55;1.67] p=0.8929	0.0104
>=75	442	96 (21.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	8 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	3.65 [1.77;7.55] p=0.0002	
Geographical Region								
Europe	456	72 (15.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	9 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.09 [1.03;4.23] p=0.0368	0.8703
North America	141	36 (25.5%)	NYR [47.3;NYR]	63	7 (11.1%)	NYR [39.7;NYR]	1.50 [0.66;3.42] p=0.3354	
Rest of the World	333	56 (16.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	9 (5.2%)	NYR [36.8;NYR]	1.79 [0.88;3.65] p=0.1062	
Total Gleason Score								
<=7	511	91 (17.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	13 (5.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.78 [0.99;3.22] p=0.0526	0.8297
>=8	379	63 (16.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	11 (5.3%)	NYR [39.7;NYR]	1.83 [0.95;3.51] p=0.0666	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:53:53

TABLE 2.1.2.65.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Humerus fracture - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Humerus fracture			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	3.98 (.)	47.84 (0.12)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.4843
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.09 [0.25;17.23]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:54:29

TABLE 2.1.2.65.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Humerus fracture - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.09 [0.25;17.23] p=0.4843	--
Age Group (years)								
<75	488	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	3985165 [0.00;NE] p=0.7164	0.9931
>=75	442	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.83 [0.22;15.27] p=0.5722	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.10 [0.11;10.74] p=0.9327	0.9999
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4298834 [0.00;NE] p=0.6662	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4436775 [0.00;NE] p=0.4138	
Total Gleason Score								
<=7	511	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.38 [0.03;5.43] p=0.4610	0.9919
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5040797 [0.00;NE] p=0.2957	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:54:29

TABLE 2.1.2.66.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Laceration - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Laceration			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	14.86 (0.04)	36.17 (0.11)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.3284
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.10 [0.46;9.67]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:55:04

TABLE 2.1.2.66.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Laceration - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.10 [0.46;9.67] p=0.3284	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16722497 [0.00;NE] p=0.1360	0.9910
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.97 [0.19;5.05] p=0.9701	
Geographical Region								
Europe	456	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	1.0000
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16219366 [0.00;NE] p=0.2490	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.42 [0.29;6.91] p=0.6616	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5680697 [0.00;NE] p=0.1066	0.9913
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.06;3.25] p=0.4179	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:55:05

TABLE 2.1.2.67.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Procedural pain - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Procedural pain			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	6 (1.3%)	9 (1.0%)
Number of censored cases	N	459 (98.7%)	921 (99.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.90 (0.17)	56.24 (0.16)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0840
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.39 [0.13;1.17]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:55:41

TABLE 2.1.2.67.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Procedural pain - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	9 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.39 [0.13;1.17] p=0.0840	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.37 [0.09;1.53] p=0.1543	0.4113
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.50 [0.09;2.89] p=0.4308	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.40 [0.06;2.65] p=0.3280	0.8357
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [33.2;NYR]	0.28 [0.04;2.20] p=0.2001	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.52 [0.09;3.15] p=0.4696	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	5 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.40 [0.12;1.33] p=0.1223	0.7243
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.04;5.37] p=0.5171	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:55:42

TABLE 2.1.2.68.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rib fracture - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rib fracture			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	7 (1.5%)	64 (6.9%)
Number of censored cases	N	458 (98.5%)	866 (93.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	20.25 (0.07)	44.85 (0.31)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0285
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.36 [1.07;5.20]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:56:18

TABLE 2.1.2.68.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rib fracture - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	64 (6.9%)	NYR [NYR;NYR]	465	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.36 [1.07;5.20] p=0.0285	--
Age Group (years)								
<75	488	32 (6.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	3.83 [0.91;16.20] p=0.0499	0.3134
>=75	442	32 (7.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.67 [0.64;4.34] p=0.2907	
Geographical Region								
Europe	456	28 (6.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	8.10 [1.09;60.06] p=0.0151	0.2793
North America	141	12 (8.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.90 [0.25;3.25] p=0.8713	
Rest of the World	333	24 (7.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.93 [0.57;6.52] p=0.2812	
Total Gleason Score								
<=7	511	37 (7.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.29 [0.80;6.50] p=0.1111	0.7346
>=8	379	23 (6.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	3.24 [0.75;13.91] p=0.0951	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:56:18

TABLE 2.1.2.69.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Spinal compression fracture - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Spinal compression fracture			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	32 (3.4%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	898 (96.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	14.16 (0.04)	45.99 (0.21)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2391
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.87 [0.65;5.38]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:56:54

TABLE 2.1.2.69.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Spinal compression fracture - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	32 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.87 [0.65;5.38] p=0.2391	--
Age Group (years)								
<75	488	12 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.48 [0.31;19.62] p=0.3750	0.6432
>=75	442	20 (4.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.66 [0.48;5.68] p=0.4177	
Geographical Region								
Europe	456	15 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.50 [0.45;27.09] p=0.2019	0.6359
North America	141	9 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.43 [0.17;11.80] p=0.7380	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.23 [0.26;5.89] p=0.7977	
Total Gleason Score								
<=7	511	14 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.17 [0.33;4.20] p=0.8069	0.2620
>=8	379	16 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	3.57 [0.47;27.26] p=0.1905	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:56:54

TABLE 2.1.2.70.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Investigations - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Investigations			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	46 (9.9%)	175 (18.8%)
Number of censored cases	N	419 (90.1%)	755 (81.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.70 (0.58)	48.61 (0.67)
	Q1 [95% CI]	NYR [29.14;NYR]	53.13 [41.13;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1825
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.25 [0.90;1.75]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:57:30

TABLE 2.1.2.70.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Investigations - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	175 (18.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	46 (9.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.25 [0.90;1.75] p=0.1825	--
Age Group (years)								
<75	488	76 (15.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	26 (9.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.98 [0.62;1.55] p=0.9208	0.1259
>=75	442	99 (22.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	20 (10.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.61 [0.99;2.62] p=0.0548	
Geographical Region								
Europe	456	68 (14.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	19 (8.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.00 [0.59;1.70] p=0.9911	0.7457
North America	141	38 (27.0%)	NYR [51.9;NYR]	63	8 (12.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.65 [0.76;3.57] p=0.2009	
Rest of the World	333	69 (20.7%)	NYR [NYR;NYR]	173	19 (11.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.38 [0.82;2.31] p=0.2182	
Total Gleason Score								
<=7	511	93 (18.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	26 (10.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.14 [0.73;1.78] p=0.5745	0.5856
>=8	379	71 (18.7%)	NYR [NYR;NYR]	207	19 (9.2%)	NYR [36.8;NYR]	1.30 [0.78;2.18] p=0.3177	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:57:31

TABLE 2.1.2.71.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Alanine aminotransferase increased - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Alanine aminotransferase increased			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	8 (0.9%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	922 (99.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	15.30 (0.03)	36.59 (0.10)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5528
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.69 [0.20;2.36]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:58:06

TABLE 2.1.2.71.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Alanine aminotransferase increased - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	8 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.69 [0.20;2.36] p=0.5528	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.49 [0.13;1.85] p=0.2832	0.9929
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5255247 [0.00;NE] p=0.3819	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.06 [0.21;5.46] p=0.9407	0.4970
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	12240837 [0.00;NE] p=0.6389	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.19 [0.02;2.11] p=0.1305	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.79 [0.15;4.28] p=0.7865	0.7517
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.09;3.52] p=0.5458	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:58:06

TABLE 2.1.2.72.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Blood alkaline phosphatase increased - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Blood alkaline phosphatase increased			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	19.25 (.)	43.84 (0.12)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.3159
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.79 [0.34;22.61]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:58:45

TABLE 2.1.2.72.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Blood alkaline phosphatase increased - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.79 [0.34;22.61] p=0.3159	--
Age Group (years)								
<75	488	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.06 [0.24;17.59] p=0.4985	0.9909
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5377320 [0.00;NE] p=0.3661	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.05 [0.11;9.98] p=0.9681	1.0000
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	13494954 [0.00;NE] p=0.4515	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16442206 [0.00;NE] p=0.2499	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5385164 [0.00;NE] p=0.2242	0.9930
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.05 [0.10;10.64] p=0.9643	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:58:45

TABLE 2.1.2.73.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Blood creatinine increased - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Blood creatinine increased			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	6 (1.3%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	459 (98.7%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	16.54 (0.06)	43.74 (0.12)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1656
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.49 [0.17;1.38]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:59:25

TABLE 2.1.2.73.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Blood creatinine increased - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.49 [0.17;1.38] p=0.1656	--
Age Group (years)								
<75	488	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.50 [0.08;3.19] p=0.4570	0.7938
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.49 [0.14;1.72] p=0.2591	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.40 [0.06;2.49] p=0.3122	0.9965
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.61 [0.05;7.00] p=0.6907	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.54 [0.12;2.32] p=0.3963	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	5 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.39 [0.12;1.29] p=0.1100	0.3589
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.89 [0.10;8.17] p=0.9184	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 19:59:25

TABLE 2.1.2.74.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Blood glucose increased - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Blood glucose increased			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	5 (1.1%)	7 (0.8%)
Number of censored cases	N	460 (98.9%)	923 (99.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	29.12 (0.12)	22.04 (0.04)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1057
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.39 [0.12;1.27]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:00:04

TABLE 2.1.2.74.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Blood glucose increased - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	7 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.39 [0.12;1.27] p=0.1057	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.31 [0.07;1.31] p=0.0952	0.4041
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.74 [0.07;7.28] p=0.7946	
Geographical Region								
Europe	456	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.15 [0.02;1.02] p=0.0315	0.4079
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.35 [0.02;5.61] p=0.4361	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.13 [0.12;10.31] p=0.9104	
Total Gleason Score								
<=7	511	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.29 [0.06;1.49] p=0.1159	0.5062
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.57 [0.10;3.27] p=0.5261	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:00:05

TABLE 2.1.2.75.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Weight decreased - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Weight decreased			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	11 (2.4%)	80 (8.6%)
Number of censored cases	N	454 (97.6%)	850 (91.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	28.64 (0.19)	49.11 (0.44)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0025
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.58 [1.37;4.88]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:00:43

TABLE 2.1.2.75.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Weight decreased - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	80 (8.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.58 [1.37;4.88] p=0.0025	--
Age Group (years)								
<75	488	33 (6.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.31 [0.89;5.98] p=0.0774	0.8361
>=75	442	47 (10.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	6 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	2.78 [1.18;6.54] p=0.0147	
Geographical Region								
Europe	456	32 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.67 [0.69;4.07] p=0.2518	0.5777
North America	141	21 (14.9%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	3.92 [0.91;16.82] p=0.0479	
Rest of the World	333	27 (8.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	3.58 [1.08;11.88] p=0.0261	
Total Gleason Score								
<=7	511	39 (7.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	3.40 [1.21;9.59] p=0.0140	0.5280
>=8	379	34 (9.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.17 [0.90;5.23] p=0.0752	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:00:43

TABLE 2.1.2.76.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Metabolism and nutrition disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Metabolism and nutrition disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	57 (12.3%)	221 (23.8%)
Number of censored cases	N	408 (87.7%)	709 (76.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.09 (0.59)	46.52 (0.76)
	Q1 [95% CI]	NYR [30.00;NYR]	32.66 [25.43;44.81]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0268
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.40 [1.04;1.88]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:01:18

TABLE 2.1.2.76.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Metabolism and nutrition disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	221 (23.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	57 (12.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.40 [1.04;1.88] p=0.0268	--
Age Group (years)								
<75	488	104 (21.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	24 (9.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.54 [0.98;2.42] p=0.0596	0.3845
>=75	442	117 (26.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	33 (16.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.28 [0.86;1.89] p=0.2165	
Geographical Region								
Europe	456	90 (19.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	24 (10.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.20 [0.75;1.90] p=0.4460	0.6658
North America	141	48 (34.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	14 (22.2%)	36.8 [27.7;NYR]	1.44 [0.79;2.62] p=0.2301	
Rest of the World	333	83 (24.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	19 (11.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.68 [1.01;2.78] p=0.0422	
Total Gleason Score								
<=7	511	121 (23.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	32 (13.4%)	NYR [36.8;NYR]	1.29 [0.87;1.92] p=0.2116	0.4968
>=8	379	93 (24.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	23 (11.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.61 [1.01;2.56] p=0.0419	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:01:18

TABLE 2.1.2.77.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Decreased appetite - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Decreased appetite			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	22 (4.7%)	108 (11.6%)
Number of censored cases	N	443 (95.3%)	822 (88.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	26.58 (0.25)	43.07 (0.46)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0028
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.00 [1.26;3.18]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:01:54

TABLE 2.1.2.77.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Decreased appetite - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	108 (11.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	22 (4.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.00 [1.26;3.18] p=0.0028	--
Age Group (years)								
<75	488	48 (9.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	9 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.14 [1.04;4.41] p=0.0344	0.6578
>=75	442	60 (13.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	13 (6.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.89 [1.04;3.46] p=0.0346	
Geographical Region								
Europe	456	40 (8.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.36 [0.99;5.62] p=0.0467	0.7654
North America	141	27 (19.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	6 (9.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.07 [0.85;5.04] p=0.0993	
Rest of the World	333	41 (12.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	10 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.76 [0.88;3.54] p=0.1074	
Total Gleason Score								
<=7	511	60 (11.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	13 (5.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.78 [0.97;3.26] p=0.0601	0.6496
>=8	379	45 (11.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	9 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	2.25 [1.10;4.64] p=0.0232	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:01:54

TABLE 2.1.2.78.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dehydration - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dehydration			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	29.87 (0.11)	45.53 (0.11)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6791
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.75 [0.19;2.98]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:02:30

TABLE 2.1.2.78.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dehydration - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.75 [0.19;2.98] p=0.6791	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.75 [0.08;7.18] p=0.8048	0.4015
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.66 [0.12;3.78] p=0.6406	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.42 [0.04;4.70] p=0.4688	0.9735
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.05 [0.11;10.07] p=0.9668	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.77 [0.07;8.75] p=0.8306	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.39 [0.08;1.79] p=0.2099	0.9909
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4397018 [0.00;NE] p=0.4759	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:02:30

TABLE 2.1.2.79.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Diabetes mellitus - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Diabetes mellitus			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	12 (1.3%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	918 (98.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	14.39 (0.04)	44.38 (0.14)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.4480
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.79 [0.39;8.25]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:03:08

TABLE 2.1.2.79.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Diabetes mellitus - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	12 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.79 [0.39;8.25] p=0.4480	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5637939 [0.00;NE] p=0.1305	0.9913
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.74 [0.14;3.99] p=0.7242	
Geographical Region								
Europe	456	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5330640 [0.00;NE] p=0.1315	0.9999
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14422763 [0.00;NE] p=0.5559	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.50 [0.07;3.28] p=0.4587	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.82 [0.21;15.62] p=0.5782	0.7758
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.69 [0.19;15.22] p=0.6372	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:03:09

TABLE 2.1.2.80.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyperglycaemia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyperglycaemia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	22 (2.4%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	908 (97.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	20.37 (0.06)	40.02 (0.16)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.3396
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.68 [0.57;4.96]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:03:50

TABLE 2.1.2.80.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyperglycaemia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	22 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.68 [0.57;4.96] p=0.3396	--
Age Group (years)								
<75	488	11 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.62 [0.35;7.55] p=0.5325	0.9767
>=75	442	11 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.71 [0.37;7.84] p=0.4851	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.63 [0.32;21.71] p=0.3501	0.0888
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.15 [0.01;1.69] p=0.0776	
Rest of the World	333	14 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	3.87 [0.50;29.90] p=0.1625	
Total Gleason Score								
<=7	511	12 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.70 [0.47;28.79] p=0.1810	0.4997
>=8	379	9 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.38 [0.29;6.62] p=0.6848	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:03:50

TABLE 2.1.2.81.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyperkalaemia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyperkalaemia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	8 (1.7%)	8 (0.9%)
Number of censored cases	N	457 (98.3%)	922 (99.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	36.18 (0.26)	54.98 (0.14)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0009
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.19 [0.06;0.55]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:04:30

TABLE 2.1.2.81.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyperkalaemia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	8 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	465	8 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.19 [0.06;0.55] p=0.0009	--
Age Group (years)								
<75	488	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.06 [0.01;0.62] p=0.0031	0.1276
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.29 [0.08;1.13] p=0.0601	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.23 [0.03;1.75] p=0.1311	0.8446
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [36.8;NYR]	0.06 [0.00;0.65] p=0.0035	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.30 [0.06;1.51] p=0.1220	
Total Gleason Score								
<=7	511	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.17 [0.04;0.78] p=0.0116	0.8903
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.18 [0.03;0.93] p=0.0229	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:04:31

TABLE 2.1.2.82.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypokalaemia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypokalaemia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	5 (1.1%)	20 (2.2%)
Number of censored cases	N	460 (98.9%)	910 (97.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	7.32 (0.02)	43.45 (0.17)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6064
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.30 [0.48;3.53]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:05:08

TABLE 2.1.2.82.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypokalaemia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	20 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.30 [0.48;3.53] p=0.6064	--
Age Group (years)								
<75	488	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.24;3.66] p=0.9341	0.5882
>=75	442	11 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.88 [0.41;8.58] p=0.4079	
Geographical Region								
Europe	456	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.09 [0.29;4.17] p=0.8961	0.9694
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4898588 [0.00;NE] p=0.3529	
Rest of the World	333	7 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.23 [0.25;5.96] p=0.8010	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.59 [0.31;21.37] p=0.3600	0.3871
>=8	379	10 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.83 [0.25;2.70] p=0.7536	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:05:08

TABLE 2.1.2.83.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyponatraemia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyponatraemia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	33.32 (0.14)	54.09 (0.20)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6192
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.38 [0.39;4.90]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:05:46

TABLE 2.1.2.83.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyponatraemia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.38 [0.39;4.90] p=0.6192	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.63 [0.12;3.27] p=0.5813	0.3605
>=75	442	10 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.65 [0.33;21.51] p=0.3443	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.46 [0.11;2.01] p=0.2923	0.9999
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14001810 [0.00;NE] p=0.2871	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14818777 [0.00;NE] p=0.2138	
Total Gleason Score								
<=7	511	12 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.27 [0.27;5.98] p=0.7578	0.9886
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15793556 [0.00;NE] p=0.2413	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:05:46

TABLE 2.1.2.84.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	140 (30.1%)	417 (44.8%)
Number of censored cases	N	325 (69.9%)	513 (55.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	29.93 (1.11)	34.05 (0.80)
	Q1 [95% CI]	10.35 [7.33;13.96]	11.24 [9.23;13.63]
	Median [95% CI]	45.5 [29.5;NYR]	37.5 [33.0;44.2]
	Q3 [95% CI]	NYR [45.54;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.9135
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.01 [0.83;1.23]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:06:22

TABLE 2.1.2.84.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	417 (44.8%)	37.5 [33.0;44.2]	465	140 (30.1%)	45.5 [29.5;NYR]	1.01 [0.83;1.23] p=0.9135	--
Age Group (years)								
<75	488	239 (49.0%)	34.4 [28.8;40.5]	266	84 (31.6%)	35.7 [22.1;NYR]	0.98 [0.75;1.26] p=0.8499	0.8497
>=75	442	178 (40.3%)	47.9 [33.6;NYR]	199	56 (28.1%)	45.5 [32.9;NYR]	1.08 [0.79;1.46] p=0.6341	
Geographical Region								
Europe	456	195 (42.8%)	43.7 [34.8;NYR]	229	54 (23.6%)	NYR [35.7;NYR]	1.21 [0.89;1.65] p=0.2293	0.3564
North America	141	83 (58.9%)	21.8 [15.7;28.8]	63	30 (47.6%)	20.5 [10.3;NYR]	0.85 [0.56;1.31] p=0.4599	
Rest of the World	333	139 (41.7%)	40.5 [32.4;56.8]	173	56 (32.4%)	45.5 [20.7;45.5]	0.89 [0.65;1.23] p=0.4807	
Total Gleason Score								
<=7	511	227 (44.4%)	37.8 [32.3;46.9]	239	73 (30.5%)	45.5 [26.1;45.5]	1.01 [0.77;1.33] p=0.9253	0.8011
>=8	379	177 (46.7%)	34.0 [28.7;43.2]	207	62 (30.0%)	NYR [35.7;NYR]	1.03 [0.77;1.39] p=0.8223	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:06:23

TABLE 2.1.2.85.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Arthralgia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Arthralgia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	36 (7.7%)	119 (12.8%)
Number of censored cases	N	429 (92.3%)	811 (87.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.85 (0.47)	51.58 (0.57)
	Q1 [95% CI]	NYR [35.71;NYR]	NYR [58.15;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.9477
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.99 [0.67;1.45]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:06:59

TABLE 2.1.2.85.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Arthralgia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	119 (12.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	36 (7.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.99 [0.67;1.45] p=0.9477	--
Age Group (years)								
<75	488	65 (13.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	22 (8.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.92 [0.56;1.52] p=0.7494	0.5817
>=75	442	54 (12.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	14 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.09 [0.60;1.99] p=0.7839	
Geographical Region								
Europe	456	51 (11.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	16 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.53;1.69] p=0.8489	0.6624
North America	141	26 (18.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	9 (14.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.77 [0.35;1.67] p=0.5011	
Rest of the World	333	42 (12.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	11 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.21 [0.61;2.40] p=0.5813	
Total Gleason Score								
<=7	511	71 (13.9%)	NYR [NYR;NYR]	239	22 (9.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.90 [0.55;1.48] p=0.6872	0.7297
>=8	379	43 (11.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	13 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.03 [0.54;1.96] p=0.9195	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:07:00

TABLE 2.1.2.86.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Arthritis - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Arthritis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	19 (2.0%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	911 (98.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	9.72 (0.00)	43.69 (0.15)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2703
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.26 [0.51;9.96]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:07:36

TABLE 2.1.2.86.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Arthritis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	19 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.26 [0.51;9.96] p=0.2703	--
Age Group (years)								
<75	488	13 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.34 [0.29;6.25] p=0.7095	0.9876
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14395119 [0.00;NE] p=0.1712	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.31 [0.14;11.87] p=0.8097	0.9552
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4696852 [0.00;NE] p=0.3278	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.20 [0.27;18.28] p=0.4538	
Total Gleason Score								
<=7	511	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.19 [0.27;17.77] p=0.4512	0.9499
>=8	379	8 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.94 [0.23;16.36] p=0.5366	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:07:36

TABLE 2.1.2.87.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Back pain - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Back pain			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	38 (8.2%)	120 (12.9%)
Number of censored cases	N	427 (91.8%)	810 (87.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	30.25 (0.42)	52.00 (0.57)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [58.64;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5277
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.89 [0.61;1.29]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:08:11

TABLE 2.1.2.87.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Back pain - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	120 (12.9%)	NYR [NYR;NYR]	465	38 (8.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.89 [0.61;1.29] p=0.5277	--
Age Group (years)								
<75	488	63 (12.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	19 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.93 [0.55;1.59] p=0.7904	0.6993
>=75	442	57 (12.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	19 (9.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.50;1.46] p=0.5646	
Geographical Region								
Europe	456	54 (11.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	12 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.28 [0.67;2.44] p=0.4495	0.4751
North America	141	24 (17.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	9 (14.3%)	NYR [32.9;NYR]	0.76 [0.34;1.68] p=0.4953	
Rest of the World	333	42 (12.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	17 (9.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.67 [0.37;1.20] p=0.1749	
Total Gleason Score								
<=7	511	69 (13.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	17 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.19 [0.69;2.05] p=0.5232	0.2792
>=8	379	48 (12.7%)	NYR [NYR;NYR]	207	19 (9.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.68 [0.39;1.19] p=0.1777	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:08:12

TABLE 2.1.2.88.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Bone pain - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Bone pain			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	7 (1.5%)	22 (2.4%)
Number of censored cases	N	458 (98.5%)	908 (97.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	44.95 (0.26)	57.51 (0.25)
	Q1 [95% CI]	NYR [45.54;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [45.5;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [45.54;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.4484
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.70 [0.28;1.76]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:08:48

TABLE 2.1.2.88.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Bone pain - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	22 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	7 (1.5%)	NYR [45.5;NYR]	0.70 [0.28;1.76] p=0.4484	--
Age Group (years)								
<75	488	11 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	6 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.52 [0.18;1.53] p=0.2260	0.1381
>=75	442	11 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [45.5;NYR]	1.93 [0.23;16.11] p=0.5348	
Geographical Region								
Europe	456	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.65 [0.16;2.68] p=0.5522	0.7696
North America	141	6 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.11 [0.11;10.93] p=0.9271	
Rest of the World	333	7 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	45.5 [45.5;NYR]	0.64 [0.15;2.68] p=0.5334	
Total Gleason Score								
<=7	511	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [45.5;NYR]	1.05 [0.21;5.32] p=0.9541	0.6938
>=8	379	13 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.61 [0.20;1.86] p=0.3805	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:08:49

TABLE 2.1.2.89.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Flank pain - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Flank pain			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	6 (1.3%)	12 (1.3%)
Number of censored cases	N	459 (98.7%)	918 (98.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.68 (0.19)	53.62 (0.18)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2372
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.54 [0.19;1.53]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:09:24

TABLE 2.1.2.89.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Flank pain - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	12 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.54 [0.19;1.53] p=0.2372	--
Age Group (years)								
<75	488	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.88 [0.22;3.46] p=0.8539	0.2801
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.21 [0.04;1.18] p=0.0538	
Geographical Region								
Europe	456	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.00 [0.00;NE] p=0.0417	0.9342
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [33.1;NYR]	0.53 [0.09;2.98] p=0.4637	
Rest of the World	333	7 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.03 [0.20;5.29] p=0.9720	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.50 [0.14;1.76] p=0.2724	0.9718
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.28 [0.03;2.69] p=0.2432	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:09:25

TABLE 2.1.2.90.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Muscle spasms - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Muscle spasms			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	7 (1.5%)	23 (2.5%)
Number of censored cases	N	458 (98.5%)	907 (97.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	14.58 (0.06)	36.98 (0.17)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5629
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.29 [0.55;3.03]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:10:00

TABLE 2.1.2.90.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Muscle spasms - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	23 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.29 [0.55;3.03] p=0.5629	--
Age Group (years)								
<75	488	15 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.23 [0.44;3.42] p=0.6981	0.8449
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.51 [0.32;7.16] p=0.6045	
Geographical Region								
Europe	456	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.76 [0.37;8.34] p=0.4695	0.5968
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.42 [0.30;19.76] p=0.3945	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.77 [0.22;2.66] p=0.6804	
Total Gleason Score								
<=7	511	13 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.14 [0.37;3.54] p=0.8172	0.9647
>=8	379	9 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.40 [0.37;5.27] p=0.6135	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:10:00

TABLE 2.1.2.91.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Muscular weakness - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Muscular weakness			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	10 (2.2%)	21 (2.3%)
Number of censored cases	N	455 (97.8%)	909 (97.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.62 (0.16)	45.47 (0.20)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5156
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.78 [0.36;1.67]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:10:35

TABLE 2.1.2.91.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Muscular weakness - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	21 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.78 [0.36;1.67] p=0.5156	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.01 [0.26;3.95] p=0.9853	0.7857
>=75	442	14 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	7 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.67 [0.26;1.69] p=0.3889	
Geographical Region								
Europe	456	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.26;2.80] p=0.7903	0.9396
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.75 [0.13;4.18] p=0.7420	
Rest of the World	333	7 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.69 [0.20;2.40] p=0.5602	
Total Gleason Score								
<=7	511	13 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	5 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.86 [0.30;2.47] p=0.7792	0.7263
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.72 [0.21;2.49] p=0.5999	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:10:35

TABLE 2.1.2.92.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Musculoskeletal chest pain - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Musculoskeletal chest pain			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	5 (1.1%)	28 (3.0%)
Number of censored cases	N	460 (98.9%)	902 (97.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	6.64 (0.02)	49.68 (0.24)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2507
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.76 [0.66;4.64]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:11:11

TABLE 2.1.2.92.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Musculoskeletal chest pain - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	28 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.76 [0.66;4.64] p=0.2507	--
Age Group (years)								
<75	488	15 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.82 [0.28;2.39] p=0.7178	0.9879
>=75	442	13 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14986614 [0.00;NE] p=0.0326	
Geographical Region								
Europe	456	14 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5523164 [0.00;NE] p=0.0345	0.5859
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.27 [0.05;1.37] p=0.0948	
Rest of the World	333	9 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.78 [0.38;8.37] p=0.4578	
Total Gleason Score								
<=7	511	15 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.42 [0.40;5.07] p=0.5891	0.7528
>=8	379	12 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	2.10 [0.46;9.59] p=0.3287	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:11:12

TABLE 2.1.2.93.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Musculoskeletal pain - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Musculoskeletal pain			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	15 (3.2%)	61 (6.6%)
Number of censored cases	N	450 (96.8%)	869 (93.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	28.64 (0.23)	49.37 (0.37)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.3064
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.35 [0.76;2.41]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:11:48

TABLE 2.1.2.93.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Musculoskeletal pain - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	61 (6.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	15 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.35 [0.76;2.41] p=0.3064	--
Age Group (years)								
<75	488	38 (7.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	8 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.67;3.25] p=0.3240	0.4485
>=75	442	23 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	7 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.20 [0.51;2.82] p=0.6760	
Geographical Region								
Europe	456	20 (4.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	9 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.75 [0.33;1.69] p=0.4857	0.0920
North America	141	19 (13.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	6.62 [0.88;49.85] p=0.0343	
Rest of the World	333	22 (6.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.43 [0.53;3.86] p=0.4799	
Total Gleason Score								
<=7	511	27 (5.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	7 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.13 [0.48;2.65] p=0.7856	0.7543
>=8	379	32 (8.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	8 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.67;3.27] p=0.3254	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:11:48

TABLE 2.1.2.94.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Myalgia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Myalgia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	12 (2.6%)	35 (3.8%)
Number of censored cases	N	453 (97.4%)	895 (96.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	19.31 (0.12)	46.34 (0.27)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7643
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.11 [0.57;2.16]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:12:23

TABLE 2.1.2.94.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Myalgia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	35 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	12 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.11 [0.57;2.16] p=0.7643	--
Age Group (years)								
<75	488	20 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	266	6 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.32 [0.52;3.35] p=0.5584	0.5730
>=75	442	15 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	6 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.89 [0.34;2.31] p=0.8059	
Geographical Region								
Europe	456	17 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.41 [0.51;3.86] p=0.5056	0.9338
North America	141	8 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.95 [0.25;3.65] p=0.9436	
Rest of the World	333	10 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.81 [0.24;2.69] p=0.7293	
Total Gleason Score								
<=7	511	18 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	7 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.05 [0.43;2.54] p=0.9124	0.6755
>=8	379	15 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.93 [0.33;2.64] p=0.8940	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:12:23

TABLE 2.1.2.95.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Neck pain - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Neck pain			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	8 (1.7%)	19 (2.0%)
Number of censored cases	N	457 (98.3%)	911 (98.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	18.52 (0.09)	33.98 (0.13)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6443
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.82 [0.35;1.91]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:12:58

TABLE 2.1.2.95.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Neck pain - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	19 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	8 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.82 [0.35;1.91] p=0.6443	--
Age Group (years)								
<75	488	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	6 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.53 [0.18;1.55] p=0.2415	0.1437
>=75	442	11 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.71 [0.37;7.91] p=0.4863	
Geographical Region								
Europe	456	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.75 [0.25;2.24] p=0.6025	0.2410
North America	141	8 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.35 [0.29;19.23] p=0.4136	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.19 [0.02;2.15] p=0.1359	
Total Gleason Score								
<=7	511	12 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	5 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.81 [0.28;2.33] p=0.6911	0.9257
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.91 [0.23;3.64] p=0.8896	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:12:59

TABLE 2.1.2.96.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Osteoarthritis - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Osteoarthritis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	6 (1.3%)	24 (2.6%)
Number of censored cases	N	459 (98.7%)	906 (97.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.53 (0.19)	39.78 (0.16)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.8729
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.08 [0.43;2.72]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:13:35

TABLE 2.1.2.96.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Osteoarthritis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	24 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.08 [0.43;2.72] p=0.8729	--
Age Group (years)								
<75	488	14 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.97 [0.31;3.06] p=0.9578	0.7335
>=75	442	10 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.28 [0.27;6.12] p=0.7534	
Geographical Region								
Europe	456	13 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.99 [0.27;3.70] p=0.9928	0.9637
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [32.9;NYR]	1.04 [0.10;10.54] p=0.9721	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.21 [0.25;5.82] p=0.8089	
Total Gleason Score								
<=7	511	12 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.05 [0.28;3.91] p=0.9387	0.8911
>=8	379	12 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.13 [0.31;4.16] p=0.8514	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:13:36

TABLE 2.1.2.97.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Osteoporosis - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Osteoporosis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	22 (2.4%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	908 (97.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	13.51 (0.04)	47.79 (0.17)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2783
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.23 [0.50;9.88]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:14:11

TABLE 2.1.2.97.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Osteoporosis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	22 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.23 [0.50;9.88] p=0.2783	--
Age Group (years)								
<75	488	14 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.31;6.94] p=0.6181	0.9872
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4934602 [0.00;NE] p=0.2022	
Geographical Region								
Europe	456	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.43 [0.30;19.98] p=0.3940	0.9963
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4128385 [0.00;NE] p=0.6234	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.91 [0.23;16.03] p=0.5450	
Total Gleason Score								
<=7	511	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4548803 [0.00;NE] p=0.2192	0.9912
>=8	379	11 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.37 [0.28;6.61] p=0.6941	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:14:11

TABLE 2.1.2.98.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pain in extremity - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pain in extremity			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	15 (3.2%)	56 (6.0%)
Number of censored cases	N	450 (96.8%)	874 (94.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	20.25 (0.13)	58.66 (0.45)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7220
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.11 [0.62;2.00]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:14:47

TABLE 2.1.2.98.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pain in extremity - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	56 (6.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	15 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.11 [0.62;2.00] p=0.7220	--
Age Group (years)								
<75	488	29 (5.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	7 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.09 [0.46;2.57] p=0.8396	0.6733
>=75	442	27 (6.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	8 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.12 [0.50;2.48] p=0.7828	
Geographical Region								
Europe	456	27 (5.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.96 [0.67;5.71] p=0.2090	0.0659
North America	141	12 (8.5%)	NYR [62.1;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	3.80 [0.49;29.54] p=0.1709	
Rest of the World	333	17 (5.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	10 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.51 [0.23;1.15] p=0.1003	
Total Gleason Score								
<=7	511	28 (5.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.43 [0.58;3.50] p=0.4341	0.5607
>=8	379	27 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	9 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.90 [0.42;1.96] p=0.7991	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:14:47

TABLE 2.1.2.99.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	18 (3.9%)	98 (10.5%)
Number of censored cases	N	447 (96.1%)	832 (89.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	22.43 (0.18)	55.78 (0.55)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1947
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.41 [0.84;2.36]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:15:22

TABLE 2.1.2.99.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	98 (10.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	18 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.41 [0.84;2.36] p=0.1947	--
Age Group (years)								
<75	488	48 (9.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	7 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.82 [0.80;4.10] p=0.1459	0.4304
>=75	442	50 (11.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	11 (5.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.15 [0.59;2.25] p=0.6765	
Geographical Region								
Europe	456	37 (8.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	9 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.00 [0.47;2.13] p=0.9939	0.4507
North America	141	17 (12.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.19 [0.49;9.75] p=0.2900	
Rest of the World	333	44 (13.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	7 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.71 [0.76;3.87] p=0.1899	
Total Gleason Score								
<=7	511	54 (10.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	10 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.37 [0.68;2.73] p=0.3735	0.5581
>=8	379	40 (10.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.72 [0.71;4.15] p=0.2220	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:15:22

TABLE 2.1.2.100.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Basal cell carcinoma - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Basal cell carcinoma			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	6.43 (0.02)	37.34 (0.10)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5981
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.52 [0.32;7.20]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:16:00

TABLE 2.1.2.100.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Basal cell carcinoma - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.52 [0.32;7.20] p=0.5981	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5720682 [0.00;NE] p=0.1360	0.9918
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.41 [0.06;2.73] p=0.3453	
Geographical Region								
Europe	456	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15509787 [0.00;NE] p=0.3757	1.0000
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4139487 [0.00;NE] p=0.5420	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.93 [0.17;5.03] p=0.9307	
Total Gleason Score								
<=7	511	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15072320 [0.00;NE] p=0.1558	0.9920
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.47 [0.07;3.06] p=0.4167	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:16:01

TABLE 2.1.2.101.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Nervous system disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Nervous system disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	81 (17.4%)	371 (39.9%)
Number of censored cases	N	384 (82.6%)	559 (60.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	29.93 (0.69)	35.81 (0.84)
	Q1 [95% CI]	26.61 [18.37;NYR]	7.26 [4.86;11.01]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [48.0;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		<0.0001
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.99 [1.56;2.54]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:16:36

TABLE 2.1.2.101.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Nervous system disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	371 (39.9%)	NYR [48.0;NYR]	465	81 (17.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.99 [1.56;2.54] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	198 (40.6%)	NYR [42.3;NYR]	266	45 (16.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.06 [1.49;2.86] p<0.0001	0.9630
>=75	442	173 (39.1%)	NYR [46.6;NYR]	199	36 (18.1%)	NYR [36.7;NYR]	1.91 [1.33;2.75] p=0.0004	
Geographical Region								
Europe	456	148 (32.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	31 (13.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.87 [1.26;2.77] p=0.0015	0.4217
North America	141	76 (53.9%)	25.9 [11.5;40.3]	63	12 (19.0%)	NYR [36.7;NYR]	2.78 [1.51;5.14] p=0.0006	
Rest of the World	333	147 (44.1%)	56.6 [22.1;NYR]	173	38 (22.0%)	NYR [34.5;NYR]	1.84 [1.29;2.64] p=0.0007	
Total Gleason Score								
<=7	511	206 (40.3%)	NYR [46.6;NYR]	239	48 (20.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.75 [1.27;2.40] p=0.0005	0.2568
>=8	379	146 (38.5%)	NYR [44.4;NYR]	207	30 (14.5%)	NYR [36.7;NYR]	2.25 [1.51;3.35] p<0.0001	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:16:36

TABLE 2.1.2.102.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Amnesia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Amnesia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	11.37 (.)	51.98 (0.19)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1076
Stratified Cox PH model	HR (b)		4.62 [0.60;35.78]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:17:11

TABLE 2.1.2.102.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Amnesia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	4.62 [0.60;35.78] p=0.1076	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.09 [0.25;17.78] p=0.4897	0.9923
>=75	442	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5640165 [0.00;NE] p=0.1190	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.49 [0.17;13.10] p=0.7194	0.9999
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14895033 [0.00;NE] p=0.2653	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16833062 [0.00;NE] p=0.1726	
Total Gleason Score								
<=7	511	11 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.50 [0.31;20.29] p=0.3750	0.9926
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17605398 [0.00;NE] p=0.1333	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:17:11

TABLE 2.1.2.103.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cognitive disorder - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cognitive disorder			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	1.15 (.)	48.70 (0.15)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2252
Stratified Cox PH model	HR (b)		3.34 [0.42;26.45]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:17:46

TABLE 2.1.2.103.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cognitive disorder - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	3.34 [0.42;26.45] p=0.2252	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.49 [0.16;13.76] p=0.7207	0.9930
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5173835 [0.00;NE] p=0.1798	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14882946 [0.00;NE] p=0.1912	0.9999
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4266019 [0.00;NE] p=0.5637	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.27 [0.13;12.29] p=0.8389	
Total Gleason Score								
<=7	511	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.52 [0.31;20.54] p=0.3716	0.9941
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14338355 [0.00;NE] p=0.4098	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:17:47

TABLE 2.1.2.104.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Disturbance in attention - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Disturbance in attention			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	17 (1.8%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	913 (98.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	6.24 (.)	41.61 (0.17)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0323
Stratified Cox PH model	HR (b)		6.76 [0.89;51.27]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:18:21

TABLE 2.1.2.104.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Disturbance in attention - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	17 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	6.76 [0.89;51.27] p=0.0323	--
Age Group (years)								
<75	488	11 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	4.29 [0.54;33.86] p=0.1321	0.9919
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15791817 [0.00;NE] p=0.1191	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.82 [0.34;23.36] p=0.3159	0.9999
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16138428 [0.00;NE] p=0.1395	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14958899 [0.00;NE] p=0.2115	
Total Gleason Score								
<=7	511	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15947799 [0.00;NE] p=0.0406	0.9905
>=8	379	6 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.93 [0.22;17.04] p=0.5467	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:18:21

TABLE 2.1.2.105.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dizziness - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dizziness			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	27 (5.8%)	112 (12.0%)
Number of censored cases	N	438 (94.2%)	818 (88.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	31.51 (0.38)	48.73 (0.54)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0378
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.57 [1.02;2.40]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:18:57

TABLE 2.1.2.105.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dizziness - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	112 (12.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	27 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.57 [1.02;2.40] p=0.0378	--
Age Group (years)								
<75	488	58 (11.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	15 (5.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.65 [0.93;2.93] p=0.0869	0.9281
>=75	442	54 (12.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	12 (6.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.50 [0.79;2.84] p=0.2073	
Geographical Region								
Europe	456	28 (6.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	10 (4.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.91 [0.43;1.92] p=0.8043	0.3273
North America	141	27 (19.1%)	NYR [52.1;NYR]	63	5 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.75 [0.66;4.64] p=0.2562	
Rest of the World	333	57 (17.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	12 (6.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.10 [1.12;3.94] p=0.0174	
Total Gleason Score								
<=7	511	60 (11.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	16 (6.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.39 [0.80;2.43] p=0.2447	0.5785
>=8	379	45 (11.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	11 (5.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.57 [0.80;3.07] p=0.1867	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:18:57

TABLE 2.1.2.106.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dysgeusia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dysgeusia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	20 (2.2%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	910 (97.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	0.20 (.)	16.67 (0.07)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0073
Stratified Cox PH model	HR (b)		9.47 [1.27;70.60]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:19:33

TABLE 2.1.2.106.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dysgeusia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	20 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	9.47 [1.27;70.60] p=0.0073	--
Age Group (years)								
<75	488	13 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	6.46 [0.84;49.53] p=0.0387	0.9910
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16414365 [0.00;NE] p=0.0752	
Geographical Region								
Europe	456	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16778673 [0.00;NE] p=0.0548	0.9999
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16782280 [0.00;NE] p=0.1246	
Rest of the World	333	7 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	3.37 [0.41;27.40] p=0.2280	
Total Gleason Score								
<=7	511	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	4.01 [0.51;31.70] p=0.1547	0.9901
>=8	379	11 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17574388 [0.00;NE] p=0.0183	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:19:34

TABLE 2.1.2.107.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Headache - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Headache			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	23 (4.9%)	103 (11.1%)
Number of censored cases	N	442 (95.1%)	827 (88.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	17.60 (0.16)	49.58 (0.54)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0058
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.88 [1.19;2.97]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:20:09

TABLE 2.1.2.107.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Headache - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	103 (11.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	23 (4.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.88 [1.19;2.97] p=0.0058	--
Age Group (years)								
<75	488	68 (13.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	15 (5.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.08 [1.18;3.67] p=0.0093	0.7071
>=75	442	35 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	8 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.66 [0.77;3.61] p=0.1934	
Geographical Region								
Europe	456	39 (8.6%)	NYR [NYR;NYR]	229	9 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.83 [0.88;3.82] p=0.1002	0.7791
North America	141	26 (18.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	4 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	2.81 [0.98;8.06] p=0.0449	
Rest of the World	333	38 (11.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	10 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.55 [0.77;3.15] p=0.2168	
Total Gleason Score								
<=7	511	63 (12.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	16 (6.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.64 [0.94;2.86] p=0.0757	0.3742
>=8	379	33 (8.7%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.26 [0.94;5.46] p=0.0630	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:20:10

TABLE 2.1.2.108.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypoaesthesia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypoaesthesia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	17 (1.8%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	913 (98.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	11.13 (0.01)	32.74 (0.12)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1234
Stratified Cox PH model	HR (b)		3.02 [0.69;13.20]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:20:47

TABLE 2.1.2.108.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypoaesthesia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	17 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.02 [0.69;13.20] p=0.1234	--
Age Group (years)								
<75	488	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15792431 [0.00;NE] p=0.0718	0.9897
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.44 [0.30;6.85] p=0.6465	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.54 [0.17;13.95] p=0.6960	0.9378
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14729655 [0.00;NE] p=0.2473	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	3.30 [0.41;26.43] p=0.2338	
Total Gleason Score								
<=7	511	11 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.89 [0.50;30.43] p=0.1640	0.6496
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.81 [0.21;15.85] p=0.5848	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:20:47

TABLE 2.1.2.109.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Lethargy - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Lethargy			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	14 (1.5%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	916 (98.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	17.15 (0.05)	9.58 (0.03)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0945
Stratified Cox PH model	HR (b)		3.30 [0.75;14.52]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:21:22

TABLE 2.1.2.109.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Lethargy - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	14 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.30 [0.75;14.52] p=0.0945	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.94 [0.22;17.43] p=0.5462	0.6116
>=75	442	10 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	4.37 [0.56;34.22] p=0.1243	
Geographical Region								
Europe	456	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	1.0000
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16387705 [0.00;NE] p=0.3419	
Rest of the World	333	12 (3.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.89 [0.65;12.94] p=0.1462	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.57 [0.45;28.55] p=0.1995	0.9228
>=8	379	6 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	3.02 [0.36;25.21] p=0.2837	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:21:23

TABLE 2.1.2.110.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Memory impairment - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Memory impairment			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	27 (2.9%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	903 (97.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	8.77 (0.02)	46.59 (0.21)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2034
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.98 [0.68;5.81]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:21:59

TABLE 2.1.2.110.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Memory impairment - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	27 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.98 [0.68;5.81] p=0.2034	--
Age Group (years)								
<75	488	16 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	2.39 [0.53;10.83] p=0.2445	0.6860
>=75	442	11 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.75 [0.38;8.01] p=0.4654	
Geographical Region								
Europe	456	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5676885 [0.00;NE] p=0.0710	0.9999
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16361285 [0.00;NE] p=0.1798	
Rest of the World	333	13 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.79 [0.24;2.57] p=0.6936	
Total Gleason Score								
<=7	511	18 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	5.55 [0.73;42.22] p=0.0628	0.1755
>=8	379	9 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.84 [0.21;3.29] p=0.7997	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:22:00

TABLE 2.1.2.111.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Neuropathy peripheral - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Neuropathy peripheral			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	14.13 (.)	37.96 (0.11)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2110
Stratified Cox PH model	HR (b)		3.44 [0.44;26.93]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:22:36

TABLE 2.1.2.111.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Neuropathy peripheral - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	3.44 [0.44;26.93] p=0.2110	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5285939 [0.00;NE] p=0.2020	0.9924
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.66 [0.19;14.36] p=0.6399	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.63 [0.19;13.94] p=0.6510	1.0000
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	3551536 [0.00;NE] p=0.8170	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15551263 [0.00;NE] p=0.2054	
Total Gleason Score								
<=7	511	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.43 [0.16;12.88] p=0.7460	0.9932
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5213614 [0.00;NE] p=0.1683	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:22:36

TABLE 2.1.2.112.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Paraesthesia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Paraesthesia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	5 (1.1%)	14 (1.5%)
Number of censored cases	N	460 (98.9%)	916 (98.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	21.94 (0.10)	48.14 (0.19)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.8012
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.14 [0.40;3.23]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:23:12

TABLE 2.1.2.112.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Paraesthesia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	14 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.14 [0.40;3.23] p=0.8012	--
Age Group (years)								
<75	488	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.76 [0.24;2.34] p=0.6275	0.9903
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15781599 [0.00;NE] p=0.1593	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.42 [0.08;2.13] p=0.2812	0.7295
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16527333 [0.00;NE] p=0.1756	
Rest of the World	333	6 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.29 [0.26;6.47] p=0.7564	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.49 [0.31;7.25] p=0.6181	0.8122
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.92 [0.23;3.71] p=0.9030	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:23:12

TABLE 2.1.2.113.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Presyncope - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Presyncope			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	13 (1.4%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	917 (98.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	40.85 (0.13)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0390
Stratified Cox PH model	HR (b)		15278388 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:23:48

TABLE 2.1.2.113.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Presyncope - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	13 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15278388 [0.00;NE] p=0.0390	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5407687 [0.00;NE] p=0.1753	1.0000
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15175553 [0.00;NE] p=0.1435	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15146025 [0.00;NE] p=0.1981	1.0000
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4539427 [0.00;NE] p=0.4287	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16220891 [0.00;NE] p=0.1861	
Total Gleason Score								
<=7	511	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14884497 [0.00;NE] p=0.1529	0.9999
>=8	379	6 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15596389 [0.00;NE] p=0.1529	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:23:48

TABLE 2.1.2.114.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Restless legs syndrome - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Restless legs syndrome			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	22 (2.4%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	908 (97.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	39.61 (0.19)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0025
Stratified Cox PH model	HR (b)		16433926 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:24:23

TABLE 2.1.2.114.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Restless legs syndrome - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	22 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16433926 [0.00;NE] p=0.0025	--
Age Group (years)								
<75	488	15 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17200185 [0.00;NE] p=0.0093	0.9997
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15501938 [0.00;NE] p=0.1010	
Geographical Region								
Europe	456	13 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16587608 [0.00;NE] p=0.0196	1.0000
North America	141	6 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15811718 [0.00;NE] p=0.1169	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16192702 [0.00;NE] p=0.2732	
Total Gleason Score								
<=7	511	12 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15946344 [0.00;NE] p=0.0330	1.0000
>=8	379	9 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17529279 [0.00;NE] p=0.0341	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:24:24

TABLE 2.1.2.115.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Sciatica - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Sciatica			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.54 (0.07)	38.62 (0.10)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6169
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.48 [0.31;7.02]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:25:00

TABLE 2.1.2.115.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Sciatica - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.31;7.02] p=0.6169	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.05 [0.20;5.55] p=0.9496	0.9928
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4609645 [0.00;NE] p=0.3599	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5682419 [0.00;NE] p=0.1281	1.0000
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.35 [0.05;2.31] p=0.2614	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5447114 [0.00;NE] p=0.1399	0.9924
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.19 [0.02;1.55] p=0.0923	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:25:01

TABLE 2.1.2.116.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Somnolence - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Somnolence			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	2.62 (0.01)	43.71 (0.18)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.3338
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.71 [0.57;5.18]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:25:39

TABLE 2.1.2.116.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Somnolence - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.71 [0.57;5.18] p=0.3338	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.05 [0.26;4.17] p=0.9492	0.3360
>=75	442	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	3.75 [0.47;29.69] p=0.1785	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.66 [0.32;22.22] p=0.3461	0.9142
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	10 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.40;5.48] p=0.5530	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.06 [0.27;4.09] p=0.9352	0.9901
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16746830 [0.00;NE] p=0.0983	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:25:39

TABLE 2.1.2.117.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Syncope - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Syncope			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	21 (2.3%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	909 (97.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	14.61 (0.03)	49.39 (0.21)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.3852
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.62 [0.54;4.81]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:26:16

TABLE 2.1.2.117.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Syncope - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	21 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.62 [0.54;4.81] p=0.3852	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.95 [0.23;16.93] p=0.5369	0.7251
>=75	442	14 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.47 [0.42;5.21] p=0.5465	
Geographical Region								
Europe	456	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.14;2.39] p=0.4478	0.7173
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.08 [0.25;17.42] p=0.4882	
Rest of the World	333	6 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16372119 [0.00;NE] p=0.1078	
Total Gleason Score								
<=7	511	15 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.52 [0.43;5.39] p=0.5131	0.9349
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.45 [0.16;13.17] p=0.7386	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:26:17

TABLE 2.1.2.118.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Psychiatric disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Psychiatric disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	26 (5.6%)	148 (15.9%)
Number of censored cases	N	439 (94.4%)	782 (84.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	24.58 (0.25)	48.85 (0.63)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [54.21;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0002
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.17 [1.42;3.31]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:26:54

TABLE 2.1.2.118.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Psychiatric disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	148 (15.9%)	NYR [NYR;NYR]	465	26 (5.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.17 [1.42;3.31] p=0.0002	--
Age Group (years)								
<75	488	81 (16.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	13 (4.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.54 [1.40;4.61] p=0.0014	0.4722
>=75	442	67 (15.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	13 (6.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.81 [0.99;3.32] p=0.0493	
Geographical Region								
Europe	456	62 (13.6%)	NYR [NYR;NYR]	229	10 (4.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.24 [1.14;4.42] p=0.0168	0.9224
North America	141	33 (23.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	5 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.32 [0.90;6.00] p=0.0748	
Rest of the World	333	53 (15.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	11 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.00 [1.04;3.87] p=0.0348	
Total Gleason Score								
<=7	511	87 (17.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	15 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	2.00 [1.14;3.48] p=0.0133	0.9450
>=8	379	56 (14.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	11 (5.3%)	NYR [NYR;NYR]	2.27 [1.18;4.36] p=0.0113	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:26:54

TABLE 2.1.2.119.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Anxiety - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Anxiety			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	5 (1.1%)	28 (3.0%)
Number of censored cases	N	460 (98.9%)	902 (97.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.65 (0.11)	42.02 (0.22)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0688
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.37 [0.91;6.15]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:27:31

TABLE 2.1.2.119.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Anxiety - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	28 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	2.37 [0.91;6.15] p=0.0688	--
Age Group (years)								
<75	488	19 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	4.09 [0.95;17.70] p=0.0412	0.2049
>=75	442	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.18 [0.32;4.41] p=0.8043	
Geographical Region								
Europe	456	13 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.81 [0.51;6.44] p=0.3540	0.5770
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.14 [0.12;11.10] p=0.9075	
Rest of the World	333	12 (3.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	4.99 [0.64;38.60] p=0.0877	
Total Gleason Score								
<=7	511	15 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	239	5 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.18 [0.42;3.27] p=0.7516	0.9868
>=8	379	12 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16997877 [0.00;NE] p=0.0176	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:27:32

TABLE 2.1.2.120.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Depression - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Depression			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	37 (4.0%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	893 (96.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	8.41 (0.02)	44.73 (0.26)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0180
Stratified Cox PH model	HR (b)		3.28 [1.16;9.30]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:28:07

TABLE 2.1.2.120.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Depression - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Age Group (years)								
<75	488	19 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	2.08 [0.60;7.18] p=0.2386	0.4215
>=75	442	18 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	6.85 [0.91;51.57] p=0.0302	
Geographical Region								
Europe	456	14 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	4.41 [0.57;34.12] p=0.1211	0.8213
North America	141	11 (7.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	4.29 [0.55;33.37] p=0.1296	
Rest of the World	333	12 (3.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.19 [0.48;10.05] p=0.3024	
Total Gleason Score								
<=7	511	21 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	3.45 [0.80;14.91] p=0.0774	0.8907
>=8	379	16 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	3.22 [0.73;14.20] p=0.1027	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:28:07

TABLE 2.1.2.121.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Insomnia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Insomnia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	16 (3.4%)	54 (5.8%)
Number of censored cases	N	449 (96.6%)	876 (94.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	18.76 (0.13)	54.15 (0.40)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6661
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.13 [0.64;2.01]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:28:42

TABLE 2.1.2.121.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Insomnia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	54 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	16 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.13 [0.64;2.01] p=0.6661	--
Age Group (years)								
<75	488	28 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	2.02 [0.77;5.32] p=0.1469	0.1120
>=75	442	26 (5.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	11 (5.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.72 [0.35;1.50] p=0.3751	
Geographical Region								
Europe	456	21 (4.6%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.68 [0.56;5.01] p=0.3492	0.6762
North America	141	10 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.98 [0.26;3.69] p=0.9799	
Rest of the World	333	23 (6.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	9 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.42;2.07] p=0.8724	
Total Gleason Score								
<=7	511	30 (5.9%)	NYR [NYR;NYR]	239	8 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.15 [0.52;2.56] p=0.7317	0.8009
>=8	379	22 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	8 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.03 [0.45;2.37] p=0.9406	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:28:43

TABLE 2.1.2.122.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Renal and urinary disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Renal and urinary disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	143 (30.8%)	295 (31.7%)
Number of censored cases	N	322 (69.2%)	635 (68.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	27.24 (0.90)	44.07 (0.84)
	Q1 [95% CI]	10.91 [8.21;14.06]	21.85 [18.43;24.41]
	Median [95% CI]	39.7 [30.7;NYR]	NYR [61.1;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		<0.0001
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.60 [0.49;0.74]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:29:19

TABLE 2.1.2.122.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Renal and urinary disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	295 (31.7%)	NYR [61.1;NYR]	465	143 (30.8%)	39.7 [30.7;NYR]	0.60 [0.49;0.74] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	158 (32.4%)	NYR [61.8;NYR]	266	74 (27.8%)	36.0 [25.8;NYR]	0.61 [0.46;0.82] p=0.0008	0.4725
>=75	442	137 (31.0%)	NYR [55.0;NYR]	199	69 (34.7%)	NYR [20.0;NYR]	0.58 [0.43;0.78] p=0.0003	
Geographical Region								
Europe	456	137 (30.0%)	NYR [61.8;NYR]	229	61 (26.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.60 [0.44;0.83] p=0.0017	0.1295
North America	141	58 (41.1%)	38.7 [24.3;NYR]	63	20 (31.7%)	32.8 [14.7;NYR]	0.89 [0.53;1.50] p=0.6647	
Rest of the World	333	100 (30.0%)	NYR [61.1;NYR]	173	62 (35.8%)	36.0 [19.5;NYR]	0.51 [0.37;0.71] p<0.0001	
Total Gleason Score								
<=7	511	155 (30.3%)	NYR [61.8;NYR]	239	72 (30.1%)	40.5 [30.7;NYR]	0.58 [0.44;0.78] p=0.0003	0.8484
>=8	379	121 (31.9%)	61.1 [51.5;NYR]	207	66 (31.9%)	39.7 [24.0;NYR]	0.59 [0.43;0.80] p=0.0007	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:29:19

TABLE 2.1.2.123.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Calculus bladder - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Calculus bladder			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.74 (0.08)	56.23 (0.18)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6912
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.37 [0.29;6.42]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:29:55

TABLE 2.1.2.123.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Calculus bladder - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.37 [0.29;6.42] p=0.6912	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.78 [0.15;4.10] p=0.7715	0.9930
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14182964 [0.00;NE] p=0.2705	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.87 [0.09;8.28] p=0.9021	0.9975
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15995479 [0.00;NE] p=0.2555	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.73 [0.07;7.22] p=0.7876	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.12 [0.25;17.64] p=0.4781	0.9938
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5018110 [0.00;NE] p=0.3671	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:29:55

TABLE 2.1.2.124.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dysuria - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dysuria			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	19 (4.1%)	23 (2.5%)
Number of censored cases	N	446 (95.9%)	907 (97.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	34.53 (0.34)	59.81 (0.29)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0007
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.34 [0.18;0.66]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:30:31

TABLE 2.1.2.124.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dysuria - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	23 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	19 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.34 [0.18;0.66] p=0.0007	--
Age Group (years)								
<75	488	15 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	266	11 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.42 [0.18;0.94] p=0.0314	0.5844
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	8 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.26 [0.09;0.76] p=0.0083	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.30 [0.09;0.97] p=0.0343	0.8487
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.10;3.33] p=0.5374	
Rest of the World	333	12 (3.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	11 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.34 [0.15;0.81] p=0.0113	
Total Gleason Score								
<=7	511	11 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	8 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.41 [0.16;1.05] p=0.0545	0.8368
>=8	379	11 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	8 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.42 [0.16;1.13] p=0.0787	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:30:31

TABLE 2.1.2.125.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Haematuria - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Haematuria			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	41 (8.8%)	97 (10.4%)
Number of censored cases	N	424 (91.2%)	833 (89.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	29.13 (0.42)	52.84 (0.51)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0550
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.69 [0.47;1.01]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:31:10

TABLE 2.1.2.125.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Haematuria - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	97 (10.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	41 (8.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.69 [0.47;1.01] p=0.0550	--
Age Group (years)								
<75	488	58 (11.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	24 (9.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.68 [0.41;1.11] p=0.1212	0.8079
>=75	442	39 (8.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	17 (8.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.67 [0.37;1.20] p=0.1776	
Geographical Region								
Europe	456	46 (10.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	14 (6.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.45;1.59] p=0.6112	0.3625
North America	141	16 (11.3%)	NYR [NYR;NYR]	63	6 (9.5%)	NYR [31.9;NYR]	0.73 [0.28;1.92] p=0.5240	
Rest of the World	333	35 (10.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	21 (12.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.54 [0.31;0.95] p=0.0303	
Total Gleason Score								
<=7	511	52 (10.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	21 (8.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.68 [0.40;1.14] p=0.1426	0.8986
>=8	379	39 (10.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	19 (9.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.61 [0.35;1.09] p=0.0914	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:31:11

TABLE 2.1.2.126.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hydronephrosis - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hydronephrosis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	15 (3.2%)	13 (1.4%)
Number of censored cases	N	450 (96.8%)	917 (98.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	35.68 (0.32)	36.81 (0.09)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		<0.0001
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.23 [0.10;0.50]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:31:46

TABLE 2.1.2.126.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hydronephrosis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	13 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	15 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.23 [0.10;0.50] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	8 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.20 [0.07;0.59] p=0.0016	0.9725
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	7 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.23 [0.08;0.73] p=0.0067	
Geographical Region								
Europe	456	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	7 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.28 [0.10;0.83] p=0.0154	0.7566
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	4 (6.3%)	NYR [36.8;NYR]	0.15 [0.03;0.74] p=0.0080	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.15 [0.02;0.87] p=0.0164	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	9 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.18 [0.07;0.50] p=0.0003	0.8561
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.20 [0.05;0.75] p=0.0089	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:31:47

TABLE 2.1.2.127.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Lower urinary tract symptoms - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Lower urinary tract symptoms			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	9 (1.9%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	456 (98.1%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	21.82 (0.11)	50.44 (0.16)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0240
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.35 [0.14;0.91]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:32:22

TABLE 2.1.2.127.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Lower urinary tract symptoms - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	9 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.35 [0.14;0.91] p=0.0240	--
Age Group (years)								
<75	488	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.06 [0.01;0.52] p=0.0007	0.1236
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.73 [0.22;2.46] p=0.6153	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.50 [0.14;1.80] p=0.2772	0.4308
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15727540 [0.00;NE] p=0.5183	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.15 [0.03;0.78] p=0.0097	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.65 [0.16;2.64] p=0.5398	0.1468
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.19 [0.05;0.79] p=0.0109	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:32:23

TABLE 2.1.2.128.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Micturition urgency - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Micturition urgency			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	10 (2.2%)	21 (2.3%)
Number of censored cases	N	455 (97.8%)	909 (97.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	38.88 (0.28)	47.37 (0.20)
	Q1 [95% CI]	NYR [39.69;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2568
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.64 [0.29;1.40]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:32:58

TABLE 2.1.2.128.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Micturition urgency - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	21 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.64 [0.29;1.40] p=0.2568	--
Age Group (years)								
<75	488	11 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	6 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.50 [0.17;1.44] p=0.1935	0.7386
>=75	442	10 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.26;2.76] p=0.7846	
Geographical Region								
Europe	456	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.63 [0.20;1.92] p=0.4103	0.2430
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [39.7;NYR]	2.23 [0.27;18.41] p=0.4445	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.27 [0.06;1.23] p=0.0705	
Total Gleason Score								
<=7	511	11 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.62 [0.35;7.48] p=0.5319	0.1018
>=8	379	9 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	8 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.40 [0.15;1.06] p=0.0578	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:32:58

TABLE 2.1.2.129.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nephrolithiasis - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nephrolithiasis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	14.36 (0.03)	49.51 (0.13)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7165
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.78 [0.21;2.93]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:33:34

TABLE 2.1.2.129.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nephrolithiasis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.78 [0.21;2.93] p=0.7165	--
Age Group (years)								
<75	488	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.98 [0.20;4.86] p=0.9829	0.5792
>=75	442	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.17 [0.01;2.74] p=0.1744	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.29 [0.06;1.42] p=0.1077	0.9999
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4796286 [0.00;NE] p=0.5719	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	13656439 [0.00;NE] p=0.3420	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.36 [0.06;2.28] p=0.2572	0.4722
>=8	379	6 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.46 [0.17;12.83] p=0.7296	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:33:35

TABLE 2.1.2.130.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nocturia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nocturia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	15 (3.2%)	34 (3.7%)
Number of censored cases	N	450 (96.8%)	896 (96.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	31.82 (0.27)	59.76 (0.35)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1771
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.65 [0.34;1.22]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:34:11

TABLE 2.1.2.130.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Nocturia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	34 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	15 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.65 [0.34;1.22] p=0.1771	--
Age Group (years)								
<75	488	17 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.81 [0.28;2.32] p=0.6967	0.2503
>=75	442	17 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	10 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.55 [0.24;1.22] p=0.1353	
Geographical Region								
Europe	456	15 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.73 [0.27;1.97] p=0.5326	0.5324
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	4 (6.3%)	NYR [30.7;NYR]	0.36 [0.09;1.39] p=0.1217	
Rest of the World	333	14 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.30;2.43] p=0.7633	
Total Gleason Score								
<=7	511	14 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	7 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.41 [0.16;1.08] p=0.0645	0.5296
>=8	379	20 (5.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	8 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.41;2.18] p=0.8856	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:34:11

TABLE 2.1.2.131.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pollakiuria - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pollakiuria			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	25 (5.4%)	43 (4.6%)
Number of censored cases	N	440 (94.6%)	887 (95.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	37.54 (0.44)	45.12 (0.28)
	Q1 [95% CI]	NYR [39.69;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0317
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.58 [0.35;0.96]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:34:47

TABLE 2.1.2.131.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pollakiuria - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	43 (4.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	25 (5.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.35;0.96] p=0.0317	--
Age Group (years)								
<75	488	18 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	13 (4.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.21;0.94] p=0.0307	0.4832
>=75	442	25 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	12 (6.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.75 [0.37;1.50] p=0.4083	
Geographical Region								
Europe	456	19 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	13 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.22;0.93] p=0.0276	0.6395
North America	141	11 (7.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	4 (6.3%)	NYR [39.7;NYR]	0.94 [0.29;3.00] p=0.9105	
Rest of the World	333	13 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	8 (4.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.65 [0.27;1.58] p=0.3369	
Total Gleason Score								
<=7	511	23 (4.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	10 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.73 [0.34;1.55] p=0.4060	0.3072
>=8	379	17 (4.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	14 (6.8%)	NYR [39.7;NYR]	0.49 [0.24;1.01] p=0.0472	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:34:47

TABLE 2.1.2.132.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Renal failure acute - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Renal failure acute			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	10 (2.2%)	14 (1.5%)
Number of censored cases	N	455 (97.8%)	916 (98.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	36.03 (0.28)	36.26 (0.10)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0188
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.38 [0.16;0.88]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:35:24

TABLE 2.1.2.132.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Renal failure acute - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	14 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.38 [0.16;0.88] p=0.0188	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.31 [0.09;1.08] p=0.0544	0.7069
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.43 [0.14;1.35] p=0.1365	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4054593 [0.00;NE] p=0.4253	0.8036
North America	141	6 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	63	5 (7.9%)	NYR [36.8;NYR]	0.30 [0.09;1.02] p=0.0420	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.23 [0.05;0.96] p=0.0280	
Total Gleason Score								
<=7	511	11 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	5 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.49 [0.16;1.47] p=0.1929	0.1052
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.15 [0.03;0.77] p=0.0094	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:35:24

TABLE 2.1.2.133.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary incontinence - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary incontinence			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	11 (2.4%)	45 (4.8%)
Number of censored cases	N	454 (97.6%)	885 (95.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.73 (0.17)	55.25 (0.36)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7795
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.10 [0.56;2.17]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:36:04

TABLE 2.1.2.133.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary incontinence - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	45 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.10 [0.56;2.17] p=0.7795	--
Age Group (years)								
<75	488	21 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	7 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.86 [0.35;2.08] p=0.7347	0.3173
>=75	442	24 (5.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.50 [0.51;4.45] p=0.4578	
Geographical Region								
Europe	456	15 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.30 [0.28;5.99] p=0.7365	0.1604
North America	141	20 (14.2%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.98 [0.58;6.78] p=0.2669	
Rest of the World	333	10 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	6 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.21;1.63] p=0.2955	
Total Gleason Score								
<=7	511	34 (6.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.61;3.59] p=0.3871	0.1384
>=8	379	9 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.47 [0.15;1.47] p=0.1840	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:36:05

TABLE 2.1.2.134.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary retention - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary retention			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	36 (7.7%)	43 (4.6%)
Number of censored cases	N	429 (92.3%)	887 (95.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	40.26 (0.93)	56.22 (0.34)
	Q1 [95% CI]	41.69 [31.77;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	45.8 [41.7;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [45.80;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		<0.0001
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.22 [0.14;0.36]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:36:40

TABLE 2.1.2.134.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary retention - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	43 (4.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	36 (7.7%)	45.8 [41.7;NYR]	0.22 [0.14;0.36] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	24 (4.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	21 (7.9%)	45.8 [41.7;NYR]	0.18 [0.09;0.35] p<0.0001	0.7231
>=75	442	19 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	15 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.26 [0.13;0.54] p=0.0001	
Geographical Region								
Europe	456	18 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	12 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.23 [0.10;0.53] p=0.0002	0.4710
North America	141	12 (8.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	7 (11.1%)	41.7 [31.9;41.7]	0.32 [0.12;0.88] p=0.0210	
Rest of the World	333	13 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	17 (9.8%)	45.8 [NYR;NYR]	0.16 [0.07;0.35] p<0.0001	
Total Gleason Score								
<=7	511	27 (5.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	18 (7.5%)	45.8 [NYR;NYR]	0.22 [0.12;0.44] p<0.0001	0.3678
>=8	379	15 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	18 (8.7%)	NYR [41.7;NYR]	0.19 [0.09;0.40] p<0.0001	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:36:41

TABLE 2.1.2.135.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary tract obstruction - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary tract obstruction			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	6 (1.3%)	13 (1.4%)
Number of censored cases	N	459 (98.7%)	917 (98.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	40.05 (0.24)	39.47 (0.13)
	Q1 [95% CI]	NYR [40.54;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.3498
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.62 [0.23;1.70]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:37:16

TABLE 2.1.2.135.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Urinary tract obstruction - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	13 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.62 [0.23;1.70] p=0.3498	--
Age Group (years)								
<75	488	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.50 [0.16;1.58] p=0.2300	0.5463
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.45 [0.16;13.30] p=0.7392	
Geographical Region								
Europe	456	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.16 [0.02;1.42] p=0.0721	0.5405
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.89 [0.22;16.38] p=0.5565	
Rest of the World	333	6 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [40.5;NYR]	0.62 [0.15;2.59] p=0.5067	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [40.5;NYR]	0.55 [0.13;2.31] p=0.4071	0.8356
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.68 [0.16;2.88] p=0.5933	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:37:17

TABLE 2.1.2.136.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Reproductive system and breast disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Reproductive system and breast disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	33 (7.1%)	73 (7.8%)
Number of censored cases	N	432 (92.9%)	857 (92.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	23.88 (0.27)	48.07 (0.40)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1377
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.73 [0.48;1.11]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:37:52

TABLE 2.1.2.136.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Reproductive system and breast disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	73 (7.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	33 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.73 [0.48;1.11] p=0.1377	--
Age Group (years)								
<75	488	43 (8.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	19 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.71 [0.41;1.25] p=0.2352	0.7975
>=75	442	30 (6.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	14 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.68 [0.36;1.31] p=0.2517	
Geographical Region								
Europe	456	36 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	12 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.97 [0.50;1.88] p=0.9202	0.4682
North America	141	15 (10.6%)	NYR [NYR;NYR]	63	9 (14.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.55 [0.24;1.27] p=0.1533	
Rest of the World	333	22 (6.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	12 (6.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.55 [0.26;1.15] p=0.1086	
Total Gleason Score								
<=7	511	41 (8.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	14 (5.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.92 [0.50;1.71] p=0.7906	0.3311
>=8	379	30 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	17 (8.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.31;1.08] p=0.0813	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:37:53

TABLE 2.1.2.137.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gynaecomastia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gynaecomastia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	10 (2.2%)	35 (3.8%)
Number of censored cases	N	455 (97.8%)	895 (96.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	11.02 (0.05)	49.88 (0.29)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5654
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.23 [0.60;2.51]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:38:29

TABLE 2.1.2.137.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Gynaecomastia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	35 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.23 [0.60;2.51] p=0.5654	--
Age Group (years)								
<75	488	19 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	7 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.87 [0.36;2.11] p=0.7643	0.3945
>=75	442	16 (3.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.87 [0.54;6.49] p=0.3175	
Geographical Region								
Europe	456	19 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.28 [0.47;3.48] p=0.6249	0.9759
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.24 [0.26;6.03] p=0.7862	
Rest of the World	333	9 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.97 [0.25;3.70] p=0.9610	
Total Gleason Score								
<=7	511	22 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.92 [0.66;5.61] p=0.2248	0.3733
>=8	379	13 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.84 [0.29;2.42] p=0.7445	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:38:29

TABLE 2.1.2.138.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	51 (11.0%)	192 (20.6%)
Number of censored cases	N	414 (89.0%)	738 (79.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	35.18 (0.69)	47.93 (0.71)
	Q1 [95% CI]	40.25 [29.50;NYR]	46.42 [34.50;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1018
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.30 [0.95;1.78]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:39:05

TABLE 2.1.2.138.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	192 (20.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	51 (11.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.30 [0.95;1.78] p=0.1018	--
Age Group (years)								
<75	488	90 (18.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	29 (10.9%)	NYR [40.2;NYR]	1.11 [0.72;1.71] p=0.6348	0.2729
>=75	442	102 (23.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	22 (11.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.54 [0.97;2.46] p=0.0678	
Geographical Region								
Europe	456	78 (17.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	24 (10.5%)	NYR [40.2;NYR]	1.01 [0.63;1.62] p=0.9652	0.3125
North America	141	48 (34.0%)	NYR [40.5;NYR]	63	14 (22.2%)	NYR [25.8;NYR]	1.16 [0.63;2.13] p=0.6324	
Rest of the World	333	66 (19.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	13 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.94 [1.06;3.54] p=0.0280	
Total Gleason Score								
<=7	511	105 (20.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	29 (12.1%)	NYR [40.2;NYR]	1.17 [0.77;1.78] p=0.4686	0.5160
>=8	379	81 (21.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	21 (10.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.44 [0.89;2.35] p=0.1389	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:39:05

TABLE 2.1.2.139.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cough - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cough			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	17 (3.7%)	40 (4.3%)
Number of censored cases	N	448 (96.3%)	890 (95.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	38.61 (0.43)	51.28 (0.31)
	Q1 [95% CI]	NYR [40.25;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2633
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.72 [0.40;1.29]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:39:40

TABLE 2.1.2.139.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Cough - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	40 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	17 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.72 [0.40;1.29] p=0.2633	--
Age Group (years)								
<75	488	16 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	9 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.57 [0.24;1.34] p=0.1939	0.4161
>=75	442	24 (5.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	8 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.37;1.94] p=0.7012	
Geographical Region								
Europe	456	14 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	7 (3.1%)	NYR [40.2;NYR]	0.58 [0.23;1.50] p=0.2573	0.3300
North America	141	12 (8.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	7 (11.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.48 [0.18;1.26] p=0.1284	
Rest of the World	333	14 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.52 [0.42;5.44] p=0.5194	
Total Gleason Score								
<=7	511	19 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	13 (5.4%)	NYR [40.2;NYR]	0.38 [0.18;0.81] p=0.0096	0.0266
>=8	379	21 (5.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.84 [0.62;5.46] p=0.2680	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:39:41

TABLE 2.1.2.140.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dyspnoea - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dyspnoea			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	15 (3.2%)	48 (5.2%)
Number of censored cases	N	450 (96.8%)	882 (94.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	24.97 (0.19)	51.14 (0.35)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7761
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.09 [0.60;1.97]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:40:18

TABLE 2.1.2.140.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dyspnoea - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	48 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	15 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.09 [0.60;1.97] p=0.7761	--
Age Group (years)								
<75	488	24 (4.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	8 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.14 [0.50;2.60] p=0.7513	0.9244
>=75	442	24 (5.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	7 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.06 [0.45;2.49] p=0.8982	
Geographical Region								
Europe	456	25 (5.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	11 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.70 [0.34;1.47] p=0.3435	0.7388
North America	141	9 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15412147 [0.00;NE] p=0.0781	
Rest of the World	333	14 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.29 [0.42;4.00] p=0.6540	
Total Gleason Score								
<=7	511	33 (6.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	8 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.32 [0.60;2.90] p=0.4953	0.3125
>=8	379	14 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	207	7 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.73 [0.29;1.86] p=0.5134	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:40:18

TABLE 2.1.2.141.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dyspnoea exertional - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dyspnoea exertional			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	14.31 (0.04)	45.34 (0.14)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7538
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.23 [0.33;4.58]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:40:56

TABLE 2.1.2.141.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dyspnoea exertional - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.23 [0.33;4.58] p=0.7538	--
Age Group (years)								
<75	488	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.10 [0.11;11.09] p=0.9357	0.8934
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.25 [0.25;6.13] p=0.7870	
Geographical Region								
Europe	456	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.97 [0.09;10.75] p=0.9834	0.9999
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.57 [0.10;3.32] p=0.5233	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15776274 [0.00;NE] p=0.2048	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.12 [0.22;5.59] p=0.8893	0.9144
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.45 [0.15;14.03] p=0.7444	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:40:56

TABLE 2.1.2.142.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Epistaxis - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Epistaxis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	24 (2.6%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	906 (97.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	3.35 (0.01)	38.02 (0.17)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0211
Stratified Cox PH model	HR (b)		4.70 [1.10;20.03]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:41:32

TABLE 2.1.2.142.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Epistaxis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	24 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	4.70 [1.10;20.03] p=0.0211	--
Age Group (years)								
<75	488	12 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	4.55 [0.58;35.55] p=0.1139	0.9473
>=75	442	12 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	4.70 [0.61;36.26] p=0.1023	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5723417 [0.00;NE] p=0.2759	0.9999
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.35 [0.28;6.56] p=0.7047	
Rest of the World	333	13 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16305261 [0.00;NE] p=0.0202	
Total Gleason Score								
<=7	511	12 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	4.53 [0.58;35.21] p=0.1131	0.9811
>=8	379	11 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	4.35 [0.56;34.13] p=0.1270	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:41:32

TABLE 2.1.2.143.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Oropharyngeal pain - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Oropharyngeal pain			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	13 (1.4%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	917 (98.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	12.61 (0.05)	54.98 (0.19)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.9961
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.00 [0.31;3.17]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:42:07

TABLE 2.1.2.143.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Oropharyngeal pain - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	13 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.00 [0.31;3.17] p=0.9961	--
Age Group (years)								
<75	488	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.61 [0.33;7.70] p=0.5500	0.4525
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.49 [0.08;2.97] p=0.4276	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.69 [0.12;3.80] p=0.6658	0.6962
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.69 [0.06;7.81] p=0.7653	
Rest of the World	333	6 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.99 [0.23;17.29] p=0.5237	
Total Gleason Score								
<=7	511	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.18 [0.12;11.17] p=0.8874	0.8508
>=8	379	9 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.43 [0.30;6.90] p=0.6538	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:42:08

TABLE 2.1.2.144.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pleural effusion - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pleural effusion			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	13 (1.4%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	917 (98.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	13.82 (0.02)	58.31 (0.20)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7774
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.25 [0.26;5.95]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:42:44

TABLE 2.1.2.144.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pleural effusion - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	13 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.25 [0.26;5.95] p=0.7774	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.10 [0.12;9.85] p=0.9326	0.7677
>=75	442	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.37 [0.15;12.48] p=0.7770	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.83 [0.08;8.20] p=0.8755	0.9913
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4688825 [0.00;NE] p=0.4504	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.14 [0.12;11.01] p=0.9101	
Total Gleason Score								
<=7	511	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5813321 [0.00;NE] p=0.3608	0.9933
>=8	379	8 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.92 [0.19;4.55] p=0.9195	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:42:44

TABLE 2.1.2.145.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Productive cough - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Productive cough			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	26.29 (0.07)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0575
Stratified Cox PH model	HR (b)		15379625 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:43:22

TABLE 2.1.2.145.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Productive cough - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15379625 [0.00;NE] p=0.0575	--
Age Group (years)								
<75	488	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15861740 [0.00;NE] p=0.5148	0.9994
>=75	442	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14945853 [0.00;NE] p=0.0769	
Geographical Region								
Europe	456	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14496844 [0.00;NE] p=0.5536	1.0000
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14802344 [0.00;NE] p=0.4027	
Rest of the World	333	7 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15837871 [0.00;NE] p=0.1003	
Total Gleason Score								
<=7	333	7 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5326697 [0.00;NE] p=0.2056	0.9999
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16825374 [0.00;NE] p=0.1418	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:43:22

TABLE 2.1.2.146.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pulmonary embolism - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pulmonary embolism			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	5 (1.1%)	8 (0.9%)
Number of censored cases	N	460 (98.9%)	922 (99.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.47 (0.11)	38.15 (0.08)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0871
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.37 [0.11;1.20]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:44:02

TABLE 2.1.2.146.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pulmonary embolism - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	8 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	465	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.37 [0.11;1.20] p=0.0871	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.38 [0.08;1.78] p=0.2023	0.7086
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.40 [0.07;2.33] p=0.2954	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.58 [0.18;13.70] p=0.6749	0.5108
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.00 [0.00;NE] p=0.0121	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.22 [0.03;1.62] p=0.1051	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.27 [0.07;1.06] p=0.0462	0.4595
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.88 [0.08;9.03] p=0.9113	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:44:02

TABLE 2.1.2.147.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rhinorrhoea - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rhinorrhoea			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	34.06 (0.09)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0668
Stratified Cox PH model	HR (b)		15899700 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:44:37

TABLE 2.1.2.147.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rhinorrhoea - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15899700 [0.00;NE] p=0.0668	--
Age Group (years)								
<75	488	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5880272 [0.00;NE] p=0.1119	0.9997
>=75	442	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16379121 [0.00;NE] p=0.3421	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5510635 [0.00;NE] p=0.2676	1.0000
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16292894 [0.00;NE] p=0.5039	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16544742 [0.00;NE] p=0.1892	
Total Gleason Score								
<=7	511	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5552415 [0.00;NE] p=0.4621	0.9996
>=8	379	8 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16669575 [0.00;NE] p=0.0791	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:44:38

TABLE 2.1.2.148.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	47 (10.1%)	173 (18.6%)
Number of censored cases	N	418 (89.9%)	757 (81.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	31.73 (0.52)	49.68 (0.71)
	Q1 [95% CI]	NYR [35.38;NYR]	57.03 [51.71;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0576
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.37 [0.99;1.91]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:45:13

TABLE 2.1.2.148.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	173 (18.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	47 (10.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.37 [0.99;1.91] p=0.0576	--
Age Group (years)								
<75	488	92 (18.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	24 (9.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.52 [0.96;2.40] p=0.0701	0.5226
>=75	442	81 (18.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	23 (11.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.22 [0.76;1.95] p=0.4098	
Geographical Region								
Europe	456	72 (15.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	14 (6.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.98 [1.11;3.53] p=0.0188	0.3503
North America	141	34 (24.1%)	NYR [60.1;NYR]	63	9 (14.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.34 [0.64;2.81] p=0.4432	
Rest of the World	333	67 (20.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	24 (13.9%)	NYR [35.4;NYR]	1.05 [0.65;1.69] p=0.8392	
Total Gleason Score								
<=7	511	97 (19.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	21 (8.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.64 [1.02;2.65] p=0.0403	0.3463
>=8	379	71 (18.7%)	NYR [NYR;NYR]	207	24 (11.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.25 [0.78;2.00] p=0.3549	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:45:13

TABLE 2.1.2.149.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dry skin - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dry skin			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	6 (1.3%)	20 (2.2%)
Number of censored cases	N	459 (98.7%)	910 (97.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	34.99 (0.19)	36.34 (0.14)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.8893
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.07 [0.42;2.73]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:45:49

TABLE 2.1.2.149.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Dry skin - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	20 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.07 [0.42;2.73] p=0.8893	--
Age Group (years)								
<75	488	15 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	2.51 [0.56;11.20] p=0.2136	0.0660
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.39 [0.10;1.53] p=0.1622	
Geographical Region								
Europe	456	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.84 [0.49;30.25] p=0.1692	0.1475
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.76 [0.20;15.38] p=0.6058	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.27 [0.06;1.16] p=0.0622	
Total Gleason Score								
<=7	511	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.39 [0.30;6.53] p=0.6751	0.9510
>=8	379	11 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.34 [0.36;4.96] p=0.6629	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:46:01

TABLE 2.1.2.150.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Eczema - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Eczema			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	1.64 (0.00)	33.72 (0.09)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.4236
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.86 [0.40;8.64]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:46:38

TABLE 2.1.2.150.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Eczema - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.86 [0.40;8.64] p=0.4236	--
Age Group (years)								
<75	488	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.60 [0.09;3.82] p=0.5821	0.9922
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14964487 [0.00;NE] p=0.1210	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.73 [0.19;15.55] p=0.6194	0.9807
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	12201976 [0.00;NE] p=0.6407	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.82 [0.20;16.19] p=0.5876	
Total Gleason Score								
<=7	511	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.07 [0.21;5.44] p=0.9363	0.9928
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16313869 [0.00;NE] p=0.2922	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:46:38

TABLE 2.1.2.151.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyperhidrosis - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyperhidrosis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	0.92 (0.00)	59.14 (0.24)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1223
Stratified Cox PH model	HR (b)		3.05 [0.69;13.55]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:47:13

TABLE 2.1.2.151.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hyperhidrosis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.05 [0.69;13.55] p=0.1223	--
Age Group (years)								
<75	488	11 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17044694 [0.00;NE] p=0.0398	0.9896
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.90 [0.16;4.92] p=0.9034	
Geographical Region								
Europe	456	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16553726 [0.00;NE] p=0.0665	0.9999
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	1291904 [0.00;NE] p=0.8299	
Rest of the World	333	6 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.28 [0.25;6.61] p=0.7653	
Total Gleason Score								
<=7	511	11 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.77 [0.48;29.89] p=0.1768	0.6937
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.18 [0.24;19.47] p=0.4756	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:47:14

TABLE 2.1.2.152.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pruritus - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pruritus			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	14 (3.0%)	31 (3.3%)
Number of censored cases	N	451 (97.0%)	899 (96.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	17.88 (0.12)	35.22 (0.19)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7423
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.90 [0.47;1.70]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:47:48

TABLE 2.1.2.152.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Pruritus - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	31 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	14 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.90 [0.47;1.70] p=0.7423	--
Age Group (years)								
<75	488	12 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.00 [0.34;2.88] p=0.9944	0.7107
>=75	442	19 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	9 (4.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.82 [0.37;1.83] p=0.6316	
Geographical Region								
Europe	456	14 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.22 [0.44;3.41] p=0.6989	0.5294
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.00 [0.23;17.31] p=0.5194	
Rest of the World	333	12 (3.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	8 (4.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.57 [0.23;1.42] p=0.2218	
Total Gleason Score								
<=7	511	14 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	7 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.76 [0.30;1.91] p=0.5624	0.6907
>=8	379	16 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	7 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.06 [0.43;2.58] p=0.9049	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:47:49

TABLE 2.1.2.153.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rash - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rash			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	12 (2.6%)	28 (3.0%)
Number of censored cases	N	453 (97.4%)	902 (97.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	21.24 (0.14)	55.50 (0.30)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5177
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.79 [0.40;1.60]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:48:23

TABLE 2.1.2.153.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Rash - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	28 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	12 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.79 [0.40;1.60] p=0.5177	--
Age Group (years)								
<75	488	16 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	7 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.87 [0.35;2.16] p=0.7615	0.9524
>=75	442	12 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.70 [0.24;2.09] p=0.5256	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.89 [0.22;3.53] p=0.8659	0.4440
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	5 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.40 [0.12;1.34] p=0.1277	
Rest of the World	333	14 (4.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.27 [0.41;3.95] p=0.6797	
Total Gleason Score								
<=7	511	16 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.70 [0.27;1.86] p=0.4742	0.8242
>=8	379	12 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.95 [0.35;2.56] p=0.9223	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:48:24

TABLE 2.1.2.154.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Vascular disorders - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Vascular disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	78 (16.8%)	309 (33.2%)
Number of censored cases	N	387 (83.2%)	621 (66.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	22.15 (0.43)	40.81 (0.86)
	Q1 [95% CI]	NYR [21.62;NYR]	14.42 [10.78;18.00]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0002
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.60 [1.24;2.06]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:49:03

TABLE 2.1.2.154.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): SOC=Vascular disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	309 (33.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	78 (16.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.60 [1.24;2.06] p=0.0002	--
Age Group (years)								
<75	488	180 (36.9%)	NYR [54.9;NYR]	266	45 (16.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.74 [1.25;2.42] p=0.0009	0.5681
>=75	442	129 (29.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	33 (16.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.45 [0.98;2.13] p=0.0591	
Geographical Region								
Europe	456	157 (34.4%)	NYR [59.4;NYR]	229	36 (15.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.77 [1.23;2.56] p=0.0020	0.2166
North America	141	49 (34.8%)	NYR [43.5;NYR]	63	17 (27.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.98 [0.56;1.72] p=0.9504	
Rest of the World	333	103 (30.9%)	NYR [58.3;NYR]	173	25 (14.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.76 [1.13;2.74] p=0.0109	
Total Gleason Score								
<=7	511	181 (35.4%)	NYR [54.9;NYR]	239	45 (18.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.50 [1.08;2.09] p=0.0160	0.8704
>=8	379	120 (31.7%)	NYR [NYR;NYR]	207	33 (15.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.62 [1.10;2.40] p=0.0141	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:49:04

TABLE 2.1.2.155.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Flushing - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Flushing			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	23.21 (0.07)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0279
Stratified Cox PH model	HR (b)		16599721 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:49:39

TABLE 2.1.2.155.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Flushing - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16599721 [0.00;NE] p=0.0279	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17095703 [0.00;NE] p=0.0700	0.9999
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15577881 [0.00;NE] p=0.2157	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15954928 [0.00;NE] p=0.1645	1.0000
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16474666 [0.00;NE] p=0.1321	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	13306873 [0.00;NE] p=0.5944	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15843420 [0.00;NE] p=0.0945	0.9999
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	17143579 [0.00;NE] p=0.1697	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:49:39

TABLE 2.1.2.156.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hot flush - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hot flush			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	38 (8.2%)	132 (14.2%)
Number of censored cases	N	427 (91.8%)	798 (85.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	11.80 (0.14)	29.37 (0.35)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0110
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.59 [1.11;2.29]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:50:15

TABLE 2.1.2.156.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hot flush - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	132 (14.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	38 (8.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.59 [1.11;2.29] p=0.0110	--
Age Group (years)								
<75	488	84 (17.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	25 (9.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.63 [1.04;2.55] p=0.0314	0.9158
>=75	442	48 (10.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	13 (6.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.60 [0.87;2.96] p=0.1295	
Geographical Region								
Europe	456	73 (16.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	19 (8.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.77 [1.07;2.94] p=0.0252	0.0827
North America	141	18 (12.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	10 (15.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.71 [0.33;1.55] p=0.3926	
Rest of the World	333	41 (12.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	9 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.22 [1.08;4.58] p=0.0268	
Total Gleason Score								
<=7	511	73 (14.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	22 (9.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.39 [0.86;2.25] p=0.1734	0.5173
>=8	379	58 (15.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	16 (7.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.86 [1.07;3.25] p=0.0255	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:50:15

TABLE 2.1.2.157.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypertension - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypertension			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	27 (5.8%)	161 (17.3%)
Number of censored cases	N	438 (94.2%)	769 (82.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	29.64 (0.34)	46.46 (0.61)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [49.71;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0004
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.08 [1.38;3.15]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:50:51

TABLE 2.1.2.157.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypertension - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	161 (17.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	27 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	2.08 [1.38;3.15] p=0.0004	--
Age Group (years)								
<75	488	93 (19.1%)	NYR [NYR;NYR]	266	15 (5.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.24 [1.28;3.89] p=0.0036	0.7078
>=75	442	68 (15.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	12 (6.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.92 [1.03;3.56] p=0.0367	
Geographical Region								
Europe	456	87 (19.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	10 (4.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.98 [1.54;5.79] p=0.0007	0.1558
North America	141	19 (13.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	6 (9.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.37;2.40] p=0.8935	
Rest of the World	333	55 (16.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	11 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.93 [1.00;3.72] p=0.0454	
Total Gleason Score								
<=7	511	99 (19.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	17 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.91 [1.13;3.22] p=0.0139	0.7775
>=8	379	58 (15.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	10 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	2.21 [1.12;4.37] p=0.0190	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:50:51

TABLE 2.1.2.158.1: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypotension - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypotension			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	13 (1.4%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	917 (98.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	29.28 (0.12)	58.71 (0.20)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.8695
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.91 [0.28;2.92]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:51:28

TABLE 2.1.2.158.2: Time to first Treatment Emergent Adverse Events (TEAE): PT=Hypotension - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	13 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.91 [0.28;2.92] p=0.8695	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14213727 [0.00;NE] p=0.2505	0.9920
>=75	442	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.51 [0.14;1.85] p=0.3015	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.18;4.93] p=0.9453	0.7716
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14581299 [0.00;NE] p=0.2411	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.15 [0.01;1.74] p=0.0845	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.14 [0.23;5.62] p=0.8677	0.4895
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.19 [0.02;1.89] p=0.1198	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=10% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:51:29

Anhang 4-M: Darstellung der Haupt- und Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)“

TABLE 2.3.2.1.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Blood and lymphatic system disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Blood and lymphatic system disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	7 (1.5%)	27 (2.9%)
Number of censored cases	N	458 (98.5%)	903 (97.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	20.94 (0.09)	55.07 (0.27)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.9411
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.03 [0.44;2.45]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:53:17

TABLE 2.3.2.1.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Blood and lymphatic system disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	27 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	465	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.03 [0.44;2.45] p=0.9411	--
Age Group (years)								
<75	488	14 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.69 [0.47;28.97] p=0.1849	0.0969
>=75	442	13 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	6 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.21;1.58] p=0.2771	
Geographical Region								
Europe	456	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	2 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.81 [0.16;4.17] p=0.7959	0.9906
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.89 [0.18;4.45] p=0.8878	
Rest of the World	333	11 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.27 [0.35;4.64] p=0.7205	
Total Gleason Score								
<=7	511	12 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.25 [0.27;5.89] p=0.7746	0.4906
>=8	379	11 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.81 [0.25;2.63] p=0.7193	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:53:17

TABLE 2.3.2.2.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Anaemia - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Anaemia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	6 (1.3%)	17 (1.8%)
Number of censored cases	N	459 (98.7%)	913 (98.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	20.98 (0.09)	55.63 (0.21)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2967
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.59 [0.22;1.59]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:53:53

TABLE 2.3.2.2.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Anaemia - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	17 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.59 [0.22;1.59] p=0.2967	--
Age Group (years)								
<75	488	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4921837 [0.00;NE] p=0.2247	0.9878
>=75	442	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	6 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.33 [0.11;0.99] p=0.0389	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.48 [0.05;5.01] p=0.5345	0.8512
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.42 [0.07;2.48] p=0.3234	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.75 [0.19;2.92] p=0.6780	
Total Gleason Score								
<=7	511	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.10 [0.23;5.33] p=0.9073	0.2138
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.26 [0.07;1.03] p=0.0405	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:53:53

TABLE 2.3.2.3.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Cardiac disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Cardiac disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	11 (2.4%)	71 (7.6%)
Number of censored cases	N	454 (97.6%)	859 (92.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	31.98 (0.24)	59.54 (0.51)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1305
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.64 [0.86;3.15]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:54:29

TABLE 2.3.2.3.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Cardiac disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	71 (7.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	11 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.64 [0.86;3.15] p=0.1305	--
Age Group (years)								
<75	488	33 (6.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.97 [0.68;5.70] p=0.2046	0.5002
>=75	442	38 (8.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	7 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.36 [0.60;3.11] p=0.4607	
Geographical Region								
Europe	456	41 (9.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.61 [0.67;3.89] p=0.2854	0.9767
North America	141	11 (7.8%)	NYR [64.0;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.32 [0.29;6.12] p=0.7180	
Rest of the World	333	19 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.76 [0.50;6.14] p=0.3699	
Total Gleason Score								
<=7	511	39 (7.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	7 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.34 [0.59;3.07] p=0.4839	0.5796
>=8	379	29 (7.7%)	NYR [64.0;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.91 [0.65;5.57] p=0.2285	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:54:29

TABLE 2.3.2.4.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Acute myocardial infarction - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Acute myocardial infarction			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.65 (0.11)	37.82 (0.09)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7718
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.26 [0.27;5.87]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:55:04

TABLE 2.3.2.4.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Acute myocardial infarction - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.26 [0.27;5.87] p=0.7718	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4648315 [0.00;NE] p=0.3043	0.9926
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.63 [0.12;3.48] p=0.5981	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4104490 [0.00;NE] p=0.3844	0.7170
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.22 [0.01;3.57] p=0.2405	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.16;13.56] p=0.7292	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.54 [0.10;2.93] p=0.4656	0.9900
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4871591 [0.00;NE] p=0.3077	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:55:05

TABLE 2.3.2.5.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Cardiac failure - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Cardiac failure			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	11.83 (.)	43.10 (0.12)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2815
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.98 [0.37;24.03]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:55:42

TABLE 2.3.2.5.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Cardiac failure - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.98 [0.37;24.03] p=0.2815	--
Age Group (years)								
<75	488	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16585652 [0.00;NE] p=0.2535	0.9935
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.80 [0.21;15.35] p=0.5868	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.77 [0.21;15.27] p=0.5973	1.0000
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16446630 [0.00;NE] p=0.2486	
Total Gleason Score								
<=7	511	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.02 [0.24;17.19] p=0.5130	0.9934
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5439819 [0.00;NE] p=0.3154	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:55:42

TABLE 2.3.2.6.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Myocardial infarction - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Myocardial infarction			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	48.19 (0.13)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1442
Stratified Cox PH model	HR (b)		4985004 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:56:19

TABLE 2.3.2.6.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Myocardial infarction - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4985004 [0.00;NE] p=0.1442	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5915408 [0.00;NE] p=0.2933	0.9999
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4558382 [0.00;NE] p=0.2595	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5267179 [0.00;NE] p=0.2175	1.0000
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	12357881 [0.00;NE] p=0.6336	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4375772 [0.00;NE] p=0.5145	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5138202 [0.00;NE] p=0.3619	1.0000
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5166704 [0.00;NE] p=0.2986	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:56:19

TABLE 2.3.2.7.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Eye disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Eye disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	11.23 (0.03)	40.50 (0.11)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7657
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.84 [0.26;2.72]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:56:54

TABLE 2.3.2.7.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Eye disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.84 [0.26;2.72] p=0.7657	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.96 [0.09;9.74] p=0.9735	0.6726
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.81 [0.21;3.15] p=0.7580	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.88 [0.09;9.06] p=0.9159	0.9370
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4771213 [0.00;NE] p=0.4299	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.61 [0.14;2.60] p=0.4955	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.63 [0.16;2.58] p=0.5221	0.7862
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.29 [0.13;12.64] p=0.8266	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:56:55

TABLE 2.3.2.8.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Cataract - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Cataract			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	6.60 (0.01)	40.54 (0.11)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.9924
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.99 [0.26;3.76]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:57:30

TABLE 2.3.2.8.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Cataract - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.99 [0.26;3.76] p=0.9924	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.96 [0.09;9.74] p=0.9735	0.8286
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.04 [0.21;5.20] p=0.9647	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.88 [0.09;9.06] p=0.9159	0.9989
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4261985 [0.00;NE] p=0.5972	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.93 [0.18;4.92] p=0.9323	
Total Gleason Score								
<=7	511	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.78 [0.15;4.08] p=0.7641	0.9317
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.29 [0.13;12.64] p=0.8266	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:57:30

TABLE 2.3.2.9.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=General disorders and administration site conditions - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=General disorders and administration site conditions			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	10 (2.2%)	75 (8.1%)
Number of censored cases	N	455 (97.8%)	855 (91.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	26.45 (0.16)	52.35 (0.43)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0181
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.21 [1.13;4.32]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:58:06

TABLE 2.3.2.9.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=General disorders and administration site conditions - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	75 (8.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.21 [1.13;4.32] p=0.0181	--
Age Group (years)								
<75	488	23 (4.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	2.43 [0.71;8.27] p=0.1435	0.9323
>=75	442	52 (11.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	7 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.06 [0.92;4.60] p=0.0717	
Geographical Region								
Europe	456	34 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.78 [0.68;4.67] p=0.2365	0.4290
North America	141	13 (9.2%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.31 [0.37;4.68] p=0.6745	
Rest of the World	333	28 (8.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	4.61 [1.09;19.57] p=0.0231	
Total Gleason Score								
<=7	511	41 (8.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	8 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.68;3.21] p=0.3201	0.1558
>=8	379	29 (7.7%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	4.26 [1.00;18.11] p=0.0332	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:58:06

TABLE 2.3.2.10.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Asthenia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Asthenia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	2.33 (.)	36.19 (0.11)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0968
Stratified Cox PH model	HR (b)		4.79 [0.62;36.69]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:58:42

TABLE 2.3.2.10.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Asthenia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	4.79 [0.62;36.69] p=0.0968	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.34 [0.14;12.94] p=0.8001	0.9878
>=75	442	12 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5194797 [0.00;NE] p=0.0644	
Geographical Region								
Europe	456	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.33 [0.42;26.61] p=0.2288	0.9999
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	12217710 [0.00;NE] p=0.5146	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5213613 [0.00;NE] p=0.3114	
Total Gleason Score								
<=7	511	10 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	3.22 [0.40;25.60] p=0.2434	0.9923
>=8	379	6 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5071639 [0.00;NE] p=0.2222	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:58:42

TABLE 2.3.2.11.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Fatigue - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Fatigue			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	38 (4.1%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	892 (95.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	3.68 (0.00)	39.42 (0.21)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0087
Stratified Cox PH model	HR (b)		4.30 [1.31;14.07]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:59:18

TABLE 2.3.2.11.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Fatigue - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	38 (4.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	4.30 [1.31;14.07] p=0.0087	--
Age Group (years)								
<75	488	13 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	4.07 [0.52;31.85] p=0.1489	0.9356
>=75	442	25 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	4.25 [1.00;18.14] p=0.0333	
Geographical Region								
Europe	456	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5684980 [0.00;NE] p=0.0821	0.9714
North America	141	8 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	3.07 [0.38;24.69] p=0.2678	
Rest of the World	333	20 (6.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	3.44 [0.79;14.94] p=0.0795	
Total Gleason Score								
<=7	511	18 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	6.25 [0.83;47.26] p=0.0426	0.6285
>=8	379	17 (4.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	2.79 [0.63;12.36] p=0.1581	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:59:18

TABLE 2.3.2.12.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Infections and infestations - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Infections and infestations			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	14 (3.0%)	81 (8.7%)
Number of censored cases	N	451 (97.0%)	849 (91.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	27.99 (0.22)	59.94 (0.56)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [65.25;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2503
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.41 [0.78;2.53]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:59:55

TABLE 2.3.2.12.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Infections and infestations - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	81 (8.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	14 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.41 [0.78;2.53] p=0.2503	--
Age Group (years)								
<75	488	32 (6.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.69 [0.64;4.47] p=0.2820	0.7576
>=75	442	49 (11.1%)	NYR [65.2;NYR]	199	9 (4.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.27 [0.61;2.65] p=0.5164	
Geographical Region								
Europe	456	35 (7.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	3.00 [0.90;9.98] p=0.0596	0.2840
North America	141	15 (10.6%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.64 [0.36;7.47] p=0.5182	
Rest of the World	333	31 (9.3%)	NYR [65.2;NYR]	173	9 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.39;1.85] p=0.6802	
Total Gleason Score								
<=7	511	49 (9.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.97 [0.83;4.69] p=0.1200	0.3755
>=8	379	30 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	7 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.06 [0.45;2.50] p=0.8869	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:59:55

TABLE 2.3.2.13.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Pneumonia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Pneumonia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	20 (2.2%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	910 (97.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	22.20 (0.07)	63.98 (0.29)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [65.25;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5044
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.52 [0.44;5.30]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:00:31

TABLE 2.3.2.13.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Pneumonia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	20 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.52 [0.44;5.30] p=0.5044	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15025254 [0.00;NE] p=0.1496	0.9913
>=75	442	14 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.85 [0.23;3.13] p=0.8098	
Geographical Region								
Europe	456	8 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5204200 [0.00;NE] p=0.1509	0.6999
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.68 [0.13;3.66] p=0.6520	
Rest of the World	333	7 (2.1%)	NYR [65.2;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.03 [0.12;9.18] p=0.9789	
Total Gleason Score								
<=7	511	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.56 [0.14;2.23] p=0.4025	0.9864
>=8	379	10 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5193883 [0.00;NE] p=0.1102	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:00:31

TABLE 2.3.2.14.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Urinary tract infection - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Urinary tract infection			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	3 (0.6%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	462 (99.4%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	17.10 (0.04)	27.94 (0.05)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7938
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.84 [0.23;3.12]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:01:15

TABLE 2.3.2.14.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Urinary tract infection - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.84 [0.23;3.12] p=0.7938	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.80 [0.15;4.12] p=0.7877	0.7860
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.10;8.54] p=0.9582	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.99 [0.10;9.30] p=0.9916	0.7044
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	12250851 [0.00;NE] p=0.3511	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.31 [0.04;2.23] p=0.2176	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.66 [0.20;13.73] p=0.6371	0.6178
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.76 [0.08;7.48] p=0.8130	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:01:15

TABLE 2.3.2.15.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Injury, poisoning and procedural complications - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Injury, poisoning and procedural complications			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	12 (2.6%)	60 (6.5%)
Number of censored cases	N	453 (97.4%)	870 (93.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.68 (0.26)	52.96 (0.36)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7785
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.10 [0.58;2.09]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:01:54

TABLE 2.3.2.15.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Injury, poisoning and procedural complications - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	60 (6.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	12 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.10 [0.58;2.09] p=0.7785	--
Age Group (years)								
<75	488	19 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.79 [0.26;2.43] p=0.6869	0.8497
>=75	442	41 (9.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	8 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.17 [0.54;2.56] p=0.6911	
Geographical Region								
Europe	456	32 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.96 [0.39;2.38] p=0.9375	0.7010
North America	141	10 (7.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.90 [0.23;15.67] p=0.5441	
Rest of the World	333	18 (5.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.92 [0.33;2.57] p=0.8751	
Total Gleason Score								
<=7	511	38 (7.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.27 [0.52;3.09] p=0.5955	0.5398
>=8	379	19 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.87 [0.31;2.41] p=0.7842	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:01:54

TABLE 2.3.2.16.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Fall - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Fall			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	22 (2.4%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	908 (97.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	33.23 (0.17)	54.75 (0.23)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.7321
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.21 [0.40;3.64]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:02:32

TABLE 2.3.2.16.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Fall - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	22 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.21 [0.40;3.64] p=0.7321	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.29 [0.05;1.68] p=0.1429	0.2525
>=75	442	17 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	2.06 [0.47;9.10] p=0.3304	
Geographical Region								
Europe	456	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.74 [0.20;2.79] p=0.6581	0.9696
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.11 [0.01;2.12] p=0.0877	
Rest of the World	333	10 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5178101 [0.00;NE] p=0.1295	
Total Gleason Score								
<=7	511	11 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.74 [0.20;2.76] p=0.6493	0.3713
>=8	379	10 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.29 [0.28;18.49] p=0.4238	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:02:33

TABLE 2.3.2.17.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Nervous system disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Nervous system disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	8 (1.7%)	61 (6.6%)
Number of censored cases	N	457 (98.3%)	869 (93.4%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	22.69 (0.11)	53.48 (0.40)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0399
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.16 [1.02;4.59]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:03:08

TABLE 2.3.2.17.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Nervous system disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	61 (6.6%)	NYR [NYR;NYR]	465	8 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.16 [1.02;4.59] p=0.0399	--
Age Group (years)								
<75	488	26 (5.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5838202 [0.00;NE] p=0.0036	0.9826
>=75	442	35 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	8 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.11 [0.50;2.45] p=0.7974	
Geographical Region								
Europe	456	23 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.51 [0.43;5.28] p=0.5126	0.9273
North America	141	11 (7.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	3.43 [0.43;27.14] p=0.2138	
Rest of the World	333	27 (8.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	2.24 [0.77;6.50] p=0.1289	
Total Gleason Score								
<=7	511	34 (6.7%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.58 [0.65;3.86] p=0.3132	0.2850
>=8	379	25 (6.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	3.40 [0.79;14.62] p=0.0808	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:03:09

TABLE 2.3.2.18.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Syncope - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Syncope			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	14 (1.5%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	916 (98.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	14.21 (0.02)	49.67 (0.18)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2359
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.41 [0.54;10.81]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:03:45

TABLE 2.3.2.18.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Syncope - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	14 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	2.41 [0.54;10.81] p=0.2359	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16747249 [0.00;NE] p=0.2032	0.9918
>=75	442	10 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.55 [0.33;7.25] p=0.5746	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.72 [0.07;7.52] p=0.7803	0.9992
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.44 [0.16;13.10] p=0.7433	
Rest of the World	333	6 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	16372119 [0.00;NE] p=0.1078	
Total Gleason Score								
<=7	511	11 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.84 [0.40;8.53] p=0.4264	0.9929
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15659303 [0.00;NE] p=0.4103	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:03:45

TABLE 2.3.2.19.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Renal and urinary disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Renal and urinary disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	46 (9.9%)	81 (8.7%)
Number of censored cases	N	419 (90.1%)	849 (91.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	35.83 (0.67)	48.65 (0.39)
	Q1 [95% CI]	40.54 [31.87;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		<0.0001
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.43 [0.29;0.63]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:04:20

TABLE 2.3.2.19.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Renal and urinary disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	81 (8.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	46 (9.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.43 [0.29;0.63] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	46 (9.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	23 (8.6%)	NYR [40.5;NYR]	0.46 [0.27;0.79] p=0.0038	0.4599
>=75	442	35 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	23 (11.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.39 [0.22;0.67] p=0.0004	
Geographical Region								
Europe	456	37 (8.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	16 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.47 [0.25;0.88] p=0.0156	0.7010
North America	141	12 (8.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	8 (12.7%)	36.8 [31.9;NYR]	0.35 [0.14;0.91] p=0.0250	
Rest of the World	333	32 (9.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	22 (12.7%)	NYR [40.5;NYR]	0.42 [0.24;0.73] p=0.0018	
Total Gleason Score								
<=7	511	43 (8.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	25 (10.5%)	NYR [40.5;NYR]	0.42 [0.25;0.70] p=0.0007	0.6335
>=8	379	36 (9.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	20 (9.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.46 [0.26;0.83] p=0.0076	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:04:21

TABLE 2.3.2.20.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Haematuria - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Haematuria			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	17 (3.7%)	29 (3.1%)
Number of censored cases	N	448 (96.3%)	901 (96.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	28.24 (0.24)	48.47 (0.22)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0103
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.45 [0.24;0.84]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:04:57

TABLE 2.3.2.20.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Haematuria - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	29 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	17 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.24;0.84] p=0.0103	--
Age Group (years)								
<75	488	14 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	266	7 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.17;1.19] p=0.0989	0.6467
>=75	442	15 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	10 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.42 [0.18;0.95] p=0.0320	
Geographical Region								
Europe	456	12 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.37 [0.13;1.05] p=0.0523	0.9446
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.50 [0.09;2.89] p=0.4266	
Rest of the World	333	13 (3.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	9 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.47 [0.20;1.13] p=0.0845	
Total Gleason Score								
<=7	511	15 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	239	11 (4.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.35 [0.15;0.78] p=0.0076	0.2843
>=8	379	14 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.62 [0.23;1.67] p=0.3374	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:04:57

TABLE 2.3.2.21.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Hydronephrosis - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Hydronephrosis			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	4 (0.9%)	7 (0.8%)
Number of censored cases	N	461 (99.1%)	923 (99.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	34.87 (0.17)	36.46 (0.07)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1805
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.42 [0.12;1.54]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:05:33

TABLE 2.3.2.21.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Hydronephrosis - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	7 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.42 [0.12;1.54] p=0.1805	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.20 [0.05;0.88] p=0.0209	0.9930
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4829463 [0.00;NE] p=0.3947	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.86 [0.09;8.39] p=0.8961	0.4932
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.04;4.98] p=0.5050	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.11 [0.01;1.46] p=0.0540	
Total Gleason Score								
<=7	511	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.60 [0.12;3.15] p=0.5463	0.2585
>=8	379	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.12 [0.01;1.54] p=0.0629	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:05:33

TABLE 2.3.2.22.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Renal failure acute - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Renal failure acute			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	7 (1.5%)	7 (0.8%)
Number of censored cases	N	458 (98.5%)	923 (99.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	36.29 (0.24)	36.44 (0.08)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0147
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.28 [0.09;0.83]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:06:14

TABLE 2.3.2.22.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Renal failure acute - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	7 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.28 [0.09;0.83] p=0.0147	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.35 [0.07;1.74] p=0.1827	0.5923
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.19 [0.04;0.87] p=0.0184	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	3826703 [0.00;NE] p=0.5869	0.9865
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [36.8;NYR]	0.14 [0.02;0.95] p=0.0225	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	4 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.19 [0.03;1.07] p=0.0362	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.23 [0.06;0.97] p=0.0317	0.6533
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.24 [0.04;1.49] p=0.0993	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:06:14

TABLE 2.3.2.23.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Urinary retention - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Urinary retention			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	9 (1.9%)	9 (1.0%)
Number of censored cases	N	456 (98.1%)	921 (99.0%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	34.43 (0.26)	49.19 (0.12)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0003
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.18 [0.07;0.50]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:06:54

TABLE 2.3.2.23.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Urinary retention - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	9 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	9 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.18 [0.07;0.50] p=0.0003	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.22 [0.06;0.90] p=0.0234	0.3861
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.12 [0.03;0.56] p=0.0016	
Geographical Region								
Europe	456	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.12 [0.02;0.72] p=0.0071	0.9734
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [31.9;NYR]	0.21 [0.01;4.11] p=0.2700	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.21 [0.06;0.77] p=0.0103	
Total Gleason Score								
<=7	511	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.16 [0.03;0.74] p=0.0086	0.5290
>=8	379	6 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.20 [0.06;0.72] p=0.0075	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:06:54

TABLE 2.3.2.24.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	9 (1.9%)	27 (2.9%)
Number of censored cases	N	456 (98.1%)	903 (97.1%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	27.34 (0.16)	45.40 (0.21)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6112
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.82 [0.37;1.78]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:07:32

TABLE 2.3.2.24.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	27 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	465	9 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.82 [0.37;1.78] p=0.6112	--
Age Group (years)								
<75	488	13 (2.7%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.73 [0.25;2.12] p=0.5629	0.6995
>=75	442	14 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.92 [0.29;2.88] p=0.8857	
Geographical Region								
Europe	456	16 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.30 [0.37;4.61] p=0.6860	0.2627
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.37 [0.07;1.85] p=0.2093	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.73 [0.19;2.85] p=0.6552	
Total Gleason Score								
<=7	511	17 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.76 [0.29;1.99] p=0.5755	0.9479
>=8	379	8 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.66 [0.17;2.62] p=0.5567	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:07:32

TABLE 2.3.2.25.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Pulmonary embolism - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Pulmonary embolism			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	5 (1.1%)	5 (0.5%)
Number of censored cases	N	460 (98.9%)	925 (99.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.47 (0.11)	34.52 (0.06)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0254
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.25 [0.07;0.92]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:08:08

TABLE 2.3.2.25.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Pulmonary embolism - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	5 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.25 [0.07;0.92] p=0.0254	--
Age Group (years)								
<75	488	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	3 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.22 [0.04;1.31] p=0.0670	0.5142
>=75	442	3 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.32 [0.05;2.06] p=0.2090	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.09 [0.12;10.18] p=0.9382	0.4809
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.00 [0.00;NE] p=0.0121	
Rest of the World	333	1 (0.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.13 [0.01;1.41] p=0.0478	
Total Gleason Score								
<=7	511	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.21 [0.05;0.95] p=0.0255	0.4605
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.47 [0.04;5.83] p=0.5497	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:08:09

TABLE 2.3.2.26.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Vascular disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Vascular disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	14 (3.0%)	70 (7.5%)
Number of censored cases	N	451 (97.0%)	860 (92.5%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.57 (0.19)	40.78 (0.32)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0315
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.87 [1.05;3.35]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:08:47

TABLE 2.3.2.26.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: SOC=Vascular disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	70 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	465	14 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.87 [1.05;3.35] p=0.0315	--
Age Group (years)								
<75	488	40 (8.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	10 (3.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.52 [0.75;3.09] p=0.2387	0.3997
>=75	442	30 (6.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	4 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	2.64 [0.92;7.55] p=0.0606	
Geographical Region								
Europe	456	34 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.52 [0.97;6.50] p=0.0487	0.5798
North America	141	9 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.82 [0.21;3.15] p=0.7735	
Rest of the World	333	27 (8.1%)	NYR [NYR;NYR]	173	6 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.87 [0.77;4.57] p=0.1633	
Total Gleason Score								
<=7	511	44 (8.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	8 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.97 [0.92;4.21] p=0.0758	0.8423
>=8	379	26 (6.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.68 [0.68;4.15] p=0.2549	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:08:47

TABLE 2.3.2.27.1: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Hypertension - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Hypertension			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	10 (2.2%)	54 (5.8%)
Number of censored cases	N	455 (97.8%)	876 (94.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	25.77 (0.17)	37.95 (0.27)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0206
Stratified Cox PH model	HR (b)		2.19 [1.11;4.32]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:09:23

TABLE 2.3.2.27.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3: PT=Hypertension - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	54 (5.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	10 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.19 [1.11;4.32] p=0.0206	--
Age Group (years)								
<75	488	33 (6.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	7 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.89 [0.82;4.31] p=0.1268	0.6949
>=75	442	21 (4.8%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.85 [0.85;9.60] p=0.0764	
Geographical Region								
Europe	456	25 (5.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.59 [0.89;7.49] p=0.0691	0.9119
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.10 [0.25;17.38] p=0.4804	
Rest of the World	333	22 (6.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.94 [0.73;5.17] p=0.1745	
Total Gleason Score								
<=7	511	35 (6.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	3.36 [1.19;9.50] p=0.0154	0.2008
>=8	379	19 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.37 [0.54;3.47] p=0.5014	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:09:24

Anhang 4-N: Darstellung der Haupt- und Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)“

TABLE 2.4.2.1.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Blood and lymphatic system disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Blood and lymphatic system disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	16 (1.7%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	914 (98.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	7.49 (.)	54.42 (0.20)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2071
Stratified Cox PH model	HR (b)		3.47 [0.45;26.96]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:10:37

TABLE 2.4.2.1.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Blood and lymphatic system disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	16 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	3.47 [0.45;26.96] p=0.2071	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5207130 [0.00;NE] p=0.2251	0.9925
>=75	442	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	2.04 [0.25;16.67] p=0.4969	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.06 [0.12;9.17] p=0.9580	1.0000
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4476012 [0.00;NE] p=0.4569	
Rest of the World	333	6 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15752896 [0.00;NE] p=0.1667	
Total Gleason Score								
<=7	511	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4708630 [0.00;NE] p=0.2621	0.9924
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.96 [0.23;16.62] p=0.5322	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:10:37

TABLE 2.4.2.2.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Anaemia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Anaemia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	1 (0.2%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	464 (99.8%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	7.49 (.)	39.70 (0.08)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.5262
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.95 [0.24;15.82]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:11:14

TABLE 2.4.2.2.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Anaemia - Overall and by subgroups - Safety Population

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	1 (0.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.95 [0.24;15.82] p=0.5262	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5014682 [0.00;NE] p=0.3911	0.9909
>=75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.31 [0.15;11.16] p=0.8055	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.56 [0.06;5.55] p=0.6122	0.9999
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4476012 [0.00;NE] p=0.4569	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	14289520 [0.00;NE] p=0.3404	
Total Gleason Score								
<=7	511	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4810122 [0.00;NE] p=0.2816	0.9938
>=8	379	3 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	1 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.55 [0.05;5.73] p=0.6088	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:11:15

TABLE 2.4.2.3.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Cardiac disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Cardiac disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	12 (2.6%)	72 (7.7%)
Number of censored cases	N	453 (97.4%)	858 (92.3%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	31.90 (0.25)	59.47 (0.52)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1395
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.60 [0.85;2.99]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:11:51

TABLE 2.4.2.3.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Cardiac disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	72 (7.7%)	NYR [NYR;NYR]	465	12 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.60 [0.85;2.99] p=0.1395	--
Age Group (years)								
<75	488	31 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.95 [0.67;5.66] p=0.2128	0.4956
>=75	442	41 (9.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	8 (4.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.32 [0.61;2.86] p=0.4851	
Geographical Region								
Europe	456	43 (9.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	7 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.46 [0.64;3.33] p=0.3606	0.8125
North America	141	8 (5.7%)	NYR [64.0;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.00 [0.21;4.91] p=0.9968	
Rest of the World	333	21 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	2.05 [0.60;7.07] p=0.2437	
Total Gleason Score								
<=7	511	40 (7.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	8 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.25 [0.57;2.74] p=0.5717	0.4612
>=8	379	29 (7.7%)	NYR [64.0;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.97 [0.68;5.72] p=0.2060	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:11:52

TABLE 2.4.2.4.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Acute myocardial infarction - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Acute myocardial infarction			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.65 (0.11)	37.83 (0.09)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.8349
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.18 [0.25;5.59]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:12:30

TABLE 2.4.2.4.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Acute myocardial infarction - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.18 [0.25;5.59] p=0.8349	--
Age Group (years)								
<75	488	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4763245 [0.00;NE] p=0.3317	0.9929
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.63 [0.12;3.48] p=0.5981	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4104490 [0.00;NE] p=0.3844	0.9999
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.00 [0.00;NE] p=0.0663	
Rest of the World	333	4 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.48 [0.16;13.56] p=0.7292	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.54 [0.10;2.93] p=0.4656	0.9904
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5038055 [0.00;NE] p=0.3397	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:12:30

TABLE 2.4.2.5.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Cardiac failure - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Cardiac failure			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	43.09 (0.12)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0800
Stratified Cox PH model	HR (b)		5530632 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:13:12

TABLE 2.4.2.5.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Cardiac failure - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5530632 [0.00;NE] p=0.0800	--
Age Group (years)								
<75	488	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15113493 [0.00;NE] p=0.2993	0.9997
>=75	442	7 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5442995 [0.00;NE] p=0.1614	
Geographical Region								
Europe	456	7 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5503701 [0.00;NE] p=0.1579	1.0000
North America	141	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	. [NE;NE] p=.	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15211160 [0.00;NE] p=0.2879	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	15089195 [0.00;NE] p=0.1732	0.9999
>=8	379	5 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5392957 [0.00;NE] p=0.2639	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:13:12

TABLE 2.4.2.6.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Myocardial infarction - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Myocardial infarction			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	10 (1.1%)
Number of censored cases	N	465 (100.0%)	920 (98.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	.	48.24 (0.12)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.1996
Stratified Cox PH model	HR (b)		4698398 [0.00;NE]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:13:51

TABLE 2.4.2.6.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Myocardial infarction - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	10 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4698398 [0.00;NE] p=0.1996	--
Age Group (years)								
<75	488	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5403857 [0.00;NE] p=0.4489	0.9999
>=75	442	6 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	199	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4558382 [0.00;NE] p=0.2595	
Geographical Region								
Europe	456	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4875466 [0.00;NE] p=0.3112	1.0000
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	12357881 [0.00;NE] p=0.6336	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4375772 [0.00;NE] p=0.5145	
Total Gleason Score								
<=7	511	4 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4321994 [0.00;NE] p=0.5412	0.9999
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5166704 [0.00;NE] p=0.2986	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:13:52

TABLE 2.4.2.7.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Infections and infestations - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Infections and infestations			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	17 (3.7%)	77 (8.3%)
Number of censored cases	N	448 (96.3%)	853 (91.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	21.67 (0.15)	60.23 (0.55)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [65.25;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.9386
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.02 [0.59;1.77]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:14:29

TABLE 2.4.2.7.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Infections and infestations - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	77 (8.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	17 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.02 [0.59;1.77] p=0.9386	--
Age Group (years)								
<75	488	33 (6.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	7 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.14 [0.48;2.66] p=0.7696	0.8731
>=75	442	44 (10.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	10 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.98 [0.48;1.99] p=0.9466	
Geographical Region								
Europe	456	34 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	7 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.13 [0.48;2.62] p=0.7838	0.5072
North America	141	13 (9.2%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	2.75 [0.35;21.70] p=0.3167	
Rest of the World	333	30 (9.0%)	NYR [65.2;NYR]	173	9 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.79 [0.36;1.73] p=0.5480	
Total Gleason Score								
<=7	511	45 (8.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	7 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.42 [0.62;3.22] p=0.4051	0.3536
>=8	379	30 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	207	9 (4.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.84 [0.39;1.84] p=0.6713	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:14:29

TABLE 2.4.2.8.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Pneumonia - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Pneumonia			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	20 (2.2%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	910 (97.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	22.24 (0.05)	63.99 (0.29)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [65.25;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.3565
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.99 [0.45;8.80]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:15:06

TABLE 2.4.2.8.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Pneumonia - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	20 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.99 [0.45;8.80] p=0.3565	--
Age Group (years)								
<75	488	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5402382 [0.00;NE] p=0.1792	0.9878
>=75	442	14 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.13 [0.24;5.23] p=0.8753	
Geographical Region								
Europe	456	9 (2.0%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4975019 [0.00;NE] p=0.1708	0.9784
North America	141	5 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.27 [0.14;11.27] p=0.8281	
Rest of the World	333	6 (1.8%)	NYR [65.2;NYR]	173	1 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.76 [0.08;7.24] p=0.8099	
Total Gleason Score								
<=7	511	9 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.79 [0.16;3.90] p=0.7674	0.9878
>=8	379	9 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5097653 [0.00;NE] p=0.1565	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:15:07

TABLE 2.4.2.9.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Urinary tract infection - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Urinary tract infection			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	6 (1.3%)	11 (1.2%)
Number of censored cases	N	459 (98.7%)	919 (98.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	17.01 (0.07)	45.13 (0.11)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0878
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.41 [0.14;1.18]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:15:43

TABLE 2.4.2.9.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Urinary tract infection - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	11 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	6 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.41 [0.14;1.18] p=0.0878	--
Age Group (years)								
<75	488	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.40 [0.11;1.47] p=0.1566	0.8578
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.08;2.70] p=0.3742	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.28 [0.06;1.43] p=0.1062	0.9946
North America	141	4 (2.8%)	NYR [NYR;NYR]	63	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	12250851 [0.00;NE] p=0.3511	
Rest of the World	333	3 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	3 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.24 [0.04;1.36] p=0.0826	
Total Gleason Score								
<=7	511	7 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.65 [0.13;3.34] p=0.6008	0.4308
>=8	379	4 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	207	3 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.39 [0.08;1.83] p=0.2208	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:15:44

TABLE 2.4.2.10.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Injury, poisoning and procedural complications - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Injury, poisoning and procedural complications			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	9 (1.9%)	57 (6.1%)
Number of censored cases	N	456 (98.1%)	873 (93.9%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.92 (0.22)	53.04 (0.36)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.2638
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.50 [0.73;3.09]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:16:22

TABLE 2.4.2.10.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Injury, poisoning and procedural complications - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	57 (6.1%)	NYR [NYR;NYR]	465	9 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.50 [0.73;3.09] p=0.2638	--
Age Group (years)								
<75	488	16 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	4 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.82 [0.26;2.54] p=0.7301	0.2803
>=75	442	41 (9.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	5 (2.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.91 [0.74;4.93] p=0.1710	
Geographical Region								
Europe	456	29 (6.4%)	NYR [NYR;NYR]	229	6 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.95 [0.38;2.37] p=0.9117	0.5479
North America	141	8 (5.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.74 [0.21;14.64] p=0.6065	
Rest of the World	333	20 (6.0%)	NYR [NYR;NYR]	173	2 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	2.58 [0.59;11.22] p=0.1893	
Total Gleason Score								
<=7	511	32 (6.3%)	NYR [NYR;NYR]	239	5 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.35 [0.51;3.54] p=0.5452	0.8815
>=8	379	21 (5.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	4 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.34 [0.45;4.01] p=0.5977	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:16:22

TABLE 2.4.2.11.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Fall - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Fall			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	2 (0.4%)	12 (1.3%)
Number of censored cases	N	463 (99.6%)	918 (98.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	20.36 (0.06)	55.22 (0.18)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.6336
Stratified Cox PH model	HR (b)		1.45 [0.31;6.79]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:16:58

TABLE 2.4.2.11.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Fall - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	12 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.45 [0.31;6.79] p=0.6336	--
Age Group (years)								
<75	488	2 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	266	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	4138787 [0.00;NE] p=0.6200	0.9905
>=75	442	10 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	199	2 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.24 [0.26;5.90] p=0.7887	
Geographical Region								
Europe	456	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	1 (0.4%)	NYR [NYR;NYR]	1.53 [0.17;13.30] p=0.6999	0.8874
North America	141	2 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	63	1 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.11 [0.01;2.12] p=0.0877	
Rest of the World	333	5 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	173	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5463942 [0.00;NE] p=0.2470	
Total Gleason Score								
<=7	511	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	2 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.43 [0.07;2.65] p=0.3518	0.9893
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	5446248 [0.00;NE] p=0.1796	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:16:59

TABLE 2.4.2.12.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Renal and urinary disorders - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Renal and urinary disorders			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	50 (10.8%)	76 (8.2%)
Number of censored cases	N	415 (89.2%)	854 (91.8%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	32.64 (0.57)	49.87 (0.40)
	Q1 [95% CI]	NYR [31.87;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		<0.0001
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.39 [0.27;0.57]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:17:35

TABLE 2.4.2.12.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: SOC=Renal and urinary disorders - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	76 (8.2%)	NYR [NYR;NYR]	465	50 (10.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.39 [0.27;0.57] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	43 (8.8%)	NYR [NYR;NYR]	266	24 (9.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.26;0.76] p=0.0024	0.3447
>=75	442	33 (7.5%)	NYR [NYR;NYR]	199	26 (13.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.33 [0.19;0.57] p<0.0001	
Geographical Region								
Europe	456	36 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	21 (9.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.36 [0.20;0.64] p=0.0003	0.7169
North America	141	7 (5.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	7 (11.1%)	36.8 [31.9;NYR]	0.25 [0.08;0.74] p=0.0074	
Rest of the World	333	33 (9.9%)	NYR [NYR;NYR]	173	22 (12.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.48 [0.28;0.83] p=0.0080	
Total Gleason Score								
<=7	511	36 (7.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	29 (12.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.31 [0.18;0.51] p<0.0001	0.1176
>=8	379	38 (10.0%)	NYR [NYR;NYR]	207	20 (9.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.54 [0.31;0.95] p=0.0287	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
System Organ Class selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:17:35

TABLE 2.4.2.13.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Haematuria - Overall - Safety Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Haematuria			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	15 (3.2%)	31 (3.3%)
Number of censored cases	N	450 (96.8%)	899 (96.7%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	28.34 (0.23)	48.36 (0.24)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0942
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.58 [0.31;1.10]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:18:11

TABLE 2.4.2.13.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Haematuria - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	31 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	15 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.31;1.10] p=0.0942	--
Age Group (years)								
<75	488	15 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	266	6 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.64 [0.24;1.73] p=0.3775	0.5788
>=75	442	16 (3.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	9 (4.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.52 [0.22;1.20] p=0.1190	
Geographical Region								
Europe	456	16 (3.5%)	NYR [NYR;NYR]	229	4 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.90 [0.29;2.85] p=0.8625	0.3780
North America	141	3 (2.1%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.45 [0.07;2.77] p=0.3795	
Rest of the World	333	12 (3.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	9 (5.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.44 [0.18;1.07] p=0.0643	
Total Gleason Score								
<=7	511	16 (3.1%)	NYR [NYR;NYR]	239	8 (3.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.52 [0.22;1.26] p=0.1403	0.8412
>=8	379	14 (3.7%)	NYR [NYR;NYR]	207	7 (3.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.58 [0.23;1.50] p=0.2599	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:18:12

TABLE 2.4.2.14.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Renal failure acute - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Renal failure acute			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	8 (1.7%)	7 (0.8%)
Number of censored cases	N	457 (98.3%)	923 (99.2%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	36.20 (0.25)	36.45 (0.07)
	Q1 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0024
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.22 [0.08;0.63]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:18:48

TABLE 2.4.2.14.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Renal failure acute - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	7 (0.8%)	NYR [NYR;NYR]	465	8 (1.7%)	NYR [NYR;NYR]	0.22 [0.08;0.63] p=0.0024	--
Age Group (years)								
<75	488	3 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	5 (1.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.15 [0.03;0.70] p=0.0071	0.4406
>=75	442	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	199	3 (1.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.30 [0.06;1.38] p=0.1032	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	0 (0.0%)	NYR [NYR;NYR]	3853077 [0.00;NE] p=0.5191	0.9843
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	3 (4.8%)	NYR [36.8;NYR]	0.05 [0.00;0.54] p=0.0013	
Rest of the World	333	2 (0.6%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.16 [0.03;0.83] p=0.0131	
Total Gleason Score								
<=7	511	5 (1.0%)	NYR [NYR;NYR]	239	3 (1.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.25 [0.06;1.15] p=0.0578	0.2387
>=8	379	2 (0.5%)	NYR [NYR;NYR]	207	5 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	0.15 [0.03;0.77] p=0.0094	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:18:48

TABLE 2.4.2.15.1: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Urinary retention - Overall - Safety Population

Parameter	Measure	Placebo	Enzalutamide
Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Urinary retention			
Total number of subjects	N	465	930
Number of subjects with events	N	12 (2.6%)	13 (1.4%)
Number of censored cases	N	453 (97.4%)	917 (98.6%)
Time to first event (months)	Mean (SE)	39.46 (0.42)	49.02 (0.15)
	Q1 [95% CI]	NYR [40.77;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Median [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	Q3 [95% CI]	NYR [NYR;NYR]	NYR [NYR;NYR]
	p-value (a)		0.0002
Stratified Cox PH model	HR (b)		0.23 [0.10;0.52]

Note(s):
a: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
b: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:19:25

TABLE 2.4.2.15.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events: PT=Urinary retention - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	13 (1.4%)	NYR [NYR;NYR]	465	12 (2.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.23 [0.10;0.52] p=0.0002	--
Age Group (years)								
<75	488	8 (1.6%)	NYR [NYR;NYR]	266	6 (2.3%)	NYR [NYR;NYR]	0.23 [0.07;0.75] p=0.0088	0.6161
>=75	442	5 (1.1%)	NYR [NYR;NYR]	199	6 (3.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.18 [0.05;0.63] p=0.0030	
Geographical Region								
Europe	456	4 (0.9%)	NYR [NYR;NYR]	229	5 (2.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.12 [0.03;0.52] p=0.0010	0.4590
North America	141	1 (0.7%)	NYR [NYR;NYR]	63	2 (3.2%)	NYR [31.9;NYR]	0.06 [0.00;0.78] p=0.0090	
Rest of the World	333	8 (2.4%)	NYR [NYR;NYR]	173	5 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.42 [0.13;1.33] p=0.1276	
Total Gleason Score								
<=7	511	6 (1.2%)	NYR [NYR;NYR]	239	6 (2.5%)	NYR [40.8;NYR]	0.20 [0.06;0.66] p=0.0043	0.7193
>=8	379	7 (1.8%)	NYR [NYR;NYR]	207	6 (2.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.23 [0.07;0.74] p=0.0083	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Preferred Term selected based on incidence >=5% in either arm analyzed, or if incidence >=1% in either arm analyzed and total number of subjects with adverse events >=10.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:19:25

Anhang 4-O: Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“

Primäranalyse

TABLE 2.2.1.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade < 3 - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	862 (92.7%)	1.0 [1.0;1.4]	465	373 (80.2%)	2.9 [2.0;3.6]	1.29 [1.14;1.46] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	450 (92.2%)	1.0 [0.9;1.3]	266	215 (80.8%)	2.4 [1.2;3.4]	1.20 [1.02;1.42] p=0.0283	0.2780
>=75	442	412 (93.2%)	1.2 [0.9;1.7]	199	158 (79.4%)	3.6 [2.7;4.0]	1.39 [1.16;1.68] p=0.0004	
Geographical Region								
Europe	456	413 (90.6%)	1.7 [1.2;2.4]	229	176 (76.9%)	3.8 [2.8;5.2]	1.24 [1.04;1.49] p=0.0166	0.8906
North America	141	135 (95.7%)	0.8 [0.4;1.0]	63	55 (87.3%)	1.0 [0.5;2.3]	1.26 [0.92;1.74] p=0.1520	
Rest of the World	333	314 (94.3%)	0.8 [0.6;1.1]	173	142 (82.1%)	2.8 [1.8;3.6]	1.35 [1.10;1.65] p=0.0034	
Total Gleason Score								
<=7	511	474 (92.8%)	1.3 [1.0;1.7]	239	192 (80.3%)	2.8 [1.7;3.6]	1.26 [1.06;1.49] p=0.0084	0.7075
>=8	379	351 (92.6%)	0.9 [0.7;1.0]	207	169 (81.6%)	3.3 [1.5;3.8]	1.30 [1.08;1.57] p=0.0052	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:52:05

Progressionsbereinigte Analyse

TABLE 2.7.2.2: Time to first AE of CTCAE Grade < 3, excl. PD - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	860 (92.5%)	1.1 [1.0;1.4]	465	372 (80.0%)	2.9 [2.1;3.7]	1.29 [1.14;1.46] p<0.0001	--
Age Group (years)								
<75	488	449 (92.0%)	1.0 [0.9;1.3]	266	215 (80.8%)	2.4 [1.2;3.4]	1.20 [1.01;1.41] p=0.0334	0.2409
>=75	442	411 (93.0%)	1.2 [0.9;1.7]	199	157 (78.9%)	3.6 [2.8;4.1]	1.41 [1.17;1.69] p=0.0003	
Geographical Region								
Europe	456	413 (90.6%)	1.7 [1.2;2.4]	229	176 (76.9%)	3.8 [2.8;5.2]	1.24 [1.04;1.48] p=0.0178	0.8725
North America	141	134 (95.0%)	0.8 [0.4;1.0]	63	55 (87.3%)	1.0 [0.5;2.3]	1.25 [0.91;1.72] p=0.1695	
Rest of the World	333	313 (94.0%)	0.9 [0.6;1.2]	173	141 (81.5%)	2.8 [1.8;3.7]	1.36 [1.11;1.67] p=0.0027	
Total Gleason Score								
<=7	511	472 (92.4%)	1.3 [1.0;1.7]	239	192 (80.3%)	2.8 [1.7;3.6]	1.25 [1.05;1.48] p=0.0105	0.5977
>=8	379	351 (92.6%)	0.9 [0.7;1.0]	207	168 (81.2%)	3.4 [1.6;3.8]	1.32 [1.09;1.59] p=0.0038	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:39:28

Anhang 4-P: Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“

Primäranalyse

TABLE 2.3.1.2: Time to first Adverse Events of CTCAE Grade >= 3 - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	446 (48.0%)	39.9 [33.9;44.4]	465	126 (27.1%)	40.5 [29.2;NYR]	1.08 [0.88;1.32] p=0.4773	--
Age Group (years)								
<75	488	208 (42.6%)	44.0 [37.5;54.2]	266	59 (22.2%)	NYR [29.2;NYR]	1.08 [0.80;1.45] p=0.6339	0.8405
>=75	442	238 (53.8%)	32.7 [27.2;39.9]	199	67 (33.7%)	33.1 [23.0;NYR]	1.06 [0.80;1.40] p=0.6977	
Geographical Region								
Europe	456	216 (47.4%)	40.8 [33.9;48.0]	229	52 (22.7%)	NYR [27.8;NYR]	1.19 [0.87;1.62] p=0.2837	0.3767
North America	141	69 (48.9%)	40.4 [27.7;45.8]	63	18 (28.6%)	31.9 [26.8;NYR]	1.09 [0.64;1.86] p=0.7580	
Rest of the World	333	161 (48.3%)	36.4 [29.0;46.6]	173	56 (32.4%)	35.1 [22.1;NYR]	0.95 [0.70;1.30] p=0.7644	
Total Gleason Score								
<=7	511	253 (49.5%)	39.1 [31.8;44.4]	239	68 (28.5%)	40.5 [26.8;NYR]	1.12 [0.85;1.47] p=0.4368	0.9618
>=8	379	177 (46.7%)	37.3 [30.7;46.6]	207	52 (25.1%)	NYR [29.2;NYR]	1.06 [0.77;1.46] p=0.7265	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 20:52:41

Progressionsbereinigte Analyse

TABLE 2.7.3.2: Time to first AE of CTCAE Grade >= 3, excl. PD - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	424 (45.6%)	40.8 [37.3;46.9]	465	124 (26.7%)	40.5 [31.9;NYR]	1.05 [0.85;1.29] p=0.6371	--
Age Group (years)								
<75	488	199 (40.8%)	46.9 [39.9;NYR]	266	57 (21.4%)	NYR [29.2;NYR]	1.08 [0.79;1.46] p=0.6416	0.6006
>=75	442	225 (50.9%)	36.6 [29.0;44.6]	199	67 (33.7%)	32.7 [23.0;NYR]	1.00 [0.76;1.33] p=0.9941	
Geographical Region								
Europe	456	208 (45.6%)	44.4 [37.5;50.8]	229	50 (21.8%)	NYR [27.8;NYR]	1.19 [0.86;1.64] p=0.2850	0.2692
North America	141	65 (46.1%)	40.8 [29.8;49.5]	63	18 (28.6%)	31.9 [26.8;NYR]	1.05 [0.61;1.79] p=0.8657	
Rest of the World	333	151 (45.3%)	38.3 [31.8;55.8]	173	56 (32.4%)	35.1 [22.1;NYR]	0.90 [0.66;1.24] p=0.5241	
Total Gleason Score								
<=7	511	242 (47.4%)	40.5 [33.3;47.2]	239	67 (28.0%)	40.5 [26.9;NYR]	1.09 [0.82;1.44] p=0.5461	0.9565
>=8	379	168 (44.3%)	40.4 [33.0;54.2]	207	52 (25.1%)	NYR [29.2;NYR]	1.01 [0.74;1.40] p=0.9282	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:40:05

Anhang 4-Q: Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Primäranalyse

TABLE 2.4.1.2: Time to first Serious Treatment Emergent Adverse Events - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	372 (40.0%)	49.0 [45.2;55.8]	465	100 (21.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.99 [0.79;1.25] p=0.9466	--
Age Group (years)								
<75	488	164 (33.6%)	NYR [52.6;NYR]	266	44 (16.5%)	NYR [NYR;NYR]	1.03 [0.73;1.45] p=0.8864	0.9165
>=75	442	208 (47.1%)	38.4 [33.1;46.6]	199	56 (28.1%)	NYR [31.9;NYR]	0.94 [0.69;1.27] p=0.6750	
Geographical Region								
Europe	456	184 (40.4%)	49.1 [41.6;NYR]	229	46 (20.1%)	NYR [32.4;NYR]	0.97 [0.69;1.35] p=0.8430	0.7926
North America	141	49 (34.8%)	54.2 [43.5;NYR]	63	11 (17.5%)	32.9 [31.9;NYR]	1.05 [0.53;2.06] p=0.8967	
Rest of the World	333	139 (41.7%)	46.6 [35.2;55.8]	173	43 (24.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.96 [0.68;1.37] p=0.8407	
Total Gleason Score								
<=7	511	208 (40.7%)	48.0 [40.1;NYR]	239	54 (22.6%)	NYR [32.9;NYR]	0.99 [0.72;1.34] p=0.9256	0.8780
>=8	379	150 (39.6%)	49.5 [37.5;64.0]	207	42 (20.3%)	NYR [31.9;NYR]	1.00 [0.70;1.43] p=0.9904	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:10:00

Progressionsbereinigte Analyse

TABLE 2.7.4.2: Time to first Serious Treatment Emergent AE, excl. PD - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	345 (37.1%)	53.6 [47.5;NYR]	465	97 (20.9%)	NYR [NYR;NYR]	0.94 [0.74;1.19] p=0.6104	--
Age Group (years)								
<75	488	153 (31.4%)	NYR [54.2;NYR]	266	42 (15.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.97 [0.68;1.38] p=0.8697	0.7583
>=75	442	192 (43.4%)	45.8 [35.2;50.8]	199	55 (27.6%)	NYR [32.7;NYR]	0.88 [0.65;1.20] p=0.4253	
Geographical Region								
Europe	456	171 (37.5%)	53.4 [46.9;NYR]	229	43 (18.8%)	NYR [32.4;NYR]	0.94 [0.66;1.33] p=0.7170	0.6481
North America	141	47 (33.3%)	54.2 [43.5;NYR]	63	11 (17.5%)	32.9 [31.9;NYR]	1.02 [0.51;2.01] p=0.9634	
Rest of the World	333	127 (38.1%)	52.6 [38.2;NYR]	173	43 (24.9%)	NYR [32.7;NYR]	0.88 [0.62;1.25] p=0.4776	
Total Gleason Score								
<=7	511	192 (37.6%)	52.6 [46.9;NYR]	239	51 (21.3%)	NYR [32.9;NYR]	0.96 [0.69;1.32] p=0.7828	0.9647
>=8	379	140 (36.9%)	54.2 [43.5;NYR]	207	42 (20.3%)	NYR [31.9;NYR]	0.92 [0.65;1.32] p=0.6679	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:40:42

Anhang 4-R: Darstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Primäranalyse

TABLE 2.5.1.2: Time to first Adverse Events leading to study drug discontinuation - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	158 (17.0%)	NYR [NYR;NYR]	465	41 (8.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.07 [0.75;1.52] p=0.7216	--
Age Group (years)								
<75	488	65 (13.3%)	NYR [NYR;NYR]	266	15 (5.6%)	NYR [NYR;NYR]	1.24 [0.69;2.22] p=0.4700	0.5192
>=75	442	93 (21.0%)	NYR [NYR;NYR]	199	26 (13.1%)	NYR [NYR;NYR]	0.96 [0.61;1.50] p=0.8499	
Geographical Region								
Europe	456	69 (15.1%)	NYR [NYR;NYR]	229	18 (7.9%)	NYR [NYR;NYR]	1.10 [0.64;1.88] p=0.7344	0.9347
North America	141	24 (17.0%)	NYR [NYR;NYR]	63	6 (9.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.95 [0.37;2.41] p=0.9074	
Rest of the World	333	65 (19.5%)	NYR [63.2;NYR]	173	17 (9.8%)	NYR [NYR;NYR]	1.09 [0.63;1.90] p=0.7488	
Total Gleason Score								
<=7	511	85 (16.6%)	NYR [NYR;NYR]	239	24 (10.0%)	NYR [NYR;NYR]	0.95 [0.59;1.52] p=0.8171	0.3631
>=8	379	69 (18.2%)	NYR [NYR;NYR]	207	16 (7.7%)	NYR [NYR;NYR]	1.24 [0.71;2.18] p=0.4440	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:20:01

Progressionsbereinigte Analyse

TABLE 2.7.5.2: Time to first AE leading to study drug discontinuation, excl. PD - Overall and by subgroups - Safety Population

Table page 1 of 1.

	Enzalutamide			Placebo			Enzalutamide vs. Placebo	
Subgroup Value	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	N[a]	Subjects with events n (%)	Median [95% CI][b] (months)	Hazard Ratio [95% CI][c] p-value[d]	Interaction p[e]
Safety Population								
Overall	930	133 (14.3%)	NYR [NYR;NYR]	465	37 (8.0%)	NYR [NYR;NYR]	1.01 [0.69;1.48] p=0.9462	--
Age Group (years)								
<75	488	51 (10.5%)	NYR [NYR;NYR]	266	14 (5.3%)	NYR [NYR;NYR]	1.05 [0.57;1.95] p=0.8725	0.8511
>=75	442	82 (18.6%)	NYR [NYR;NYR]	199	23 (11.6%)	NYR [NYR;NYR]	0.97 [0.60;1.56] p=0.8932	
Geographical Region								
Europe	456	60 (13.2%)	NYR [NYR;NYR]	229	14 (6.1%)	NYR [NYR;NYR]	1.25 [0.68;2.28] p=0.4739	0.8808
North America	141	20 (14.2%)	NYR [NYR;NYR]	63	6 (9.5%)	NYR [NYR;NYR]	0.86 [0.33;2.23] p=0.7610	
Rest of the World	333	53 (15.9%)	NYR [63.2;NYR]	173	17 (9.8%)	NYR [NYR;NYR]	0.89 [0.50;1.57] p=0.6855	
Total Gleason Score								
<=7	511	72 (14.1%)	NYR [NYR;NYR]	239	22 (9.2%)	NYR [NYR;NYR]	0.91 [0.56;1.50] p=0.7205	0.4265
>=8	379	58 (15.3%)	NYR [NYR;NYR]	207	15 (7.2%)	NYR [NYR;NYR]	1.11 [0.61;2.00] p=0.7340	

Note(s):
a: Number of patients in the Safety population.
b: Median and 95% CI were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
c: The Hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above for the overall population, and an unstratified model for subgroups, and was relative to the placebo group with <1 favoring the enzalutamide group.
d: P-value was based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (<6 months, >=6 months) and prior or concurrent use of a bone-targeting agent (yes, no) as per IXRS.
Subgroup analyses are only performed on the subjects for which the subgroup variable value is known.
CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Analysis Cut Off date: 15OCT2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\PROSAP\02.Production\Tables\t_km_saf.sas] run Wednesday, April 15, 2020 at 21:41:19