Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4A

Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 5
Abbildungsverzeichnis ... 23
Abkürzungsverzeichnis ... 40
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 45
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 46
4.2 Methodik ... 74
4.2.1 Fragestellung ... 74
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 77
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 84
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 84
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 84
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 85
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA ... 87
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 89
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 90
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 93
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 93
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 94
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 121
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 123
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 125
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 129
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 138
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 138
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 138
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 138
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 141
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 144
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA ... 145
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 146
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 148
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 148
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 173
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 175
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 176
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT ... 176
4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT ... 183

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT ... 261
4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT ... 283
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 356
4.3.1.3.2.1 *A priori* definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 361
4.3.1.3.2.2 A posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 364
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 419
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 422
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 422
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 422
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 423
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 425
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 431
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA ... 434
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 437
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 439
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 439
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 496
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 500
4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT ... 501
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 684
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 691
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 702
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 702
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 702
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 703
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 703
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 705
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 705
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 705
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 705
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 706
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 706
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 706
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 707
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 707
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 708
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 708
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 716
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 775

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 776
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 776
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 777
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 777
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 777
4.6 Referenzliste 779
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 794
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 810
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 814
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 817
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 1114
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 1199
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven zu den UE nach SOC und PT der Studie ARCHES 1306
Anhang 4-H : Kaplan-Meier-Kurven zu den Schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT der Studie ARCHES 1343
Anhang 4-I : Kaplan-Meier-Kurven zu den SUE nach SOC und PT für die Studien ARCHES und ENZAMET 1350
Anhang 4-J : Im Studienbericht *a priori* definierte Subgruppenanalysen 1358
Anhang 4-K : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ENZAMET 1369
Anhang 4-L : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET 1371
Anhang 4-M : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – Studie ENZAMET 1373
Anhang 4-N : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET 1375
Anhang 4-O : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET 1377
Anhang 4-P : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET 1379
Anhang 4-Q : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Studie ENZAMET 1381
Anhang 4-R : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Studie ENZAMET 1385
Anhang 4-S : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – Studie ENZAMET 1389
Anhang 4-T : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Studie ENZAMET 1479
Anhang 4-U : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „EQ-5D VAS“ – Studie ENZAMET 1519

Anhang 4-V : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – Studie ENZAMET 1531
Anhang 4-W : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Studie ENZAMET 1591
Anhang 4-X : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET 1611
Anhang 4-Y : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse vom besonderen Interesse“ – Studie ENZAMET 1830
Anhang 4-Z : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET ... 1923
Anhang 4-AA : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET 1927
Anhang 4-BB : Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET 1966

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Suche nach direkt vergleichenden Studien 48
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid 49
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für Docetaxel gegenüber dem Brückenkomparator 50
Tabelle 4-4: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität (direkte Evidenz – Studie ENZAMET) 55
Tabelle 4-5: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität (indirekte Evidenz) 57
Tabelle 4-6: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit (direkte Evidenz – Studie ENZAMET) 58
Tabelle 4-7: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit im indirekten Vergleich 61
Tabelle 4-8: Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens der aus der Fachinformation bekannten Nebenwirkungen in den Docetaxel-Behandlungsarmen ausgewählter mHSPC-Studien 64
Tabelle 4-9: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation 66
Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien 78
Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid 79
Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für Docetaxel gegenüber dem Brückenkomparator 80
Tabelle 4-13: Patientencharakteristika der Studie ENZAMET im Rahmen des direkten Vergleichs 95
Tabelle 4-14: Patientencharakteristika der Studien, welche in den indirekten Vergleich eingehen 97
Tabelle 4-15: Relevante Studien, Endpunkte und Datenschnitte im indirekten Vergleich 136
Tabelle 4-16: Subgruppenanalysen einschließlich relevanter Studien und Endpunkte im indirekten Vergleich 137
Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-24: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für direkte Vergleiche – Studie ENZAMET (mITT-Population) 156
Tabelle 4-25: Alle in die ENZAMET-Studie eingeschlossenen, randomisierten Patienten, dargestellt nach Ländern (ITT-Population) 160
Tabelle 4-26: Expositionsdauer der Studienmedikation in der Studie ENZAMET (*Safety*-Population) 163
Tabelle 4-27: Behandlung mit Docetaxel in der Studie ENZAMET (*Safety*-Population) 164
Tabelle 4-28: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ENZAMET (ITT-Population) 165
Tabelle 4-29: Beobachtungszeiten der jeweiligen Endpunktkategorien in der relevanten Patientenpopulation der Studie ENZAMET – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten) 168
Tabelle 4-30: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population) 169
Tabelle 4-31: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der relevanten Patientenpopulation des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie ENZAMET erhielten (modifizierte *Safety*-Population) 170
Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben (OS)“ 179
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 181
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ 183

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel *(Time-to-Event*-Analyse) 185
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ 187
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 188
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 189
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)– Einzelkomponenten der Sensitivitätsanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ENZAMET 190
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)– Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ENZAMET..... 191
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ 197
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 197
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 199
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „PSA progressionsfreies Überleben“..... 202
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 203
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 204
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population; Studie ENZAMET) 205
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“..... 210
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 211
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 212
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ 214

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 216
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ 219
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 221
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ 224
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 für die relevante Patientenpopulation der Studie ENZAMET (mITT-Population) 226
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 228
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 234
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ 242
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 – Studie ENZAMET 244
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 246
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse) 249
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ 253
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254
Tabelle 4-73: Rücklaufquoten zum EQ-5D-5L für die Studie ENZAMET 255
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 257

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 259
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ 261
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 264
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 269
Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ 275
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 278
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) . 280
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ 283
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 285
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 286
Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ 288
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 291
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 292
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 293

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 294

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 295

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 296

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 297

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 298

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 299

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 301

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 302

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 303

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 304

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 305

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 306

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 308

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 309

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Frakturen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 310

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Frakturen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 311

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 312

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 313

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 314

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 315

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 316

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 317

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 318

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 319

Tabelle 4-116: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ ... 321

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 323

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 325

Tabelle 4-119: 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 (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 330

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 332
Tabelle 4-121: Deskriptive Darstellung der Gründe für einen „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in der Studie ENZAMET 335
Tabelle 4-122: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ 337
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 338
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 339
Tabelle 4-125: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ 341
Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 342
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 343
Tabelle 4-128: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 345
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 346
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 348
Tabelle 4-131: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 352
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 352
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 354
Tabelle 4-134: Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen in der Studie ENZAMET anhand der relevanten Patientenpopulation 358
Tabelle 4-135: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien ENZAMET für die *a priori* definierten Subgruppenanalysen (mITT-Population) 361

Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 362

Tabelle 4-137: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie ENZAMET – Mortalität und Morbidität – für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen 364

Tabelle 4-138: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie ENZAMET – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen 366

Tabelle 4-139: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie ENZAMET – Sicherheit – für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen 367

Tabelle 4-140: Übersicht zu Ergebnissen der Studien GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE und einer Meta-Analyse zum Gesamtüberleben 379

Tabelle 4-141: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation 380

Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 383

Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 385

Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 387

Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 389

Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 391

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 393

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 395

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 398

Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 400
Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 403
Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 405
Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 408
Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 411
Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 414
Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 415
Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 418
Tabelle 4-158: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche 423
Tabelle 4-159: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 424
Tabelle 4-160: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach Enzalutamid 432
Tabelle 4-161: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach Docetaxel 433
Tabelle 4-162: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche 434
Tabelle 4-163: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 437
Tabelle 4-164: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche 440
Tabelle 4-165: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche 447
Tabelle 4-166: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für indirekte Vergleiche – Studie ARCHES (mITT-Population) 453
Tabelle 4-167: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für indirekte Vergleiche – Studie ENZAMET (mITT-Population) 455

Tabelle 4-168: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für indirekte Vergleiche – Studie STAMPEDE (M1-Patienten der Studienarme C und A) 457
Tabelle 4-169: Charakterisierung der Studienpopulationen für indirekte Vergleiche – Studie CHAARTED (ITT-Population) 458
Tabelle 4-170: Alle in die ARCHES-Studie eingeschlossenen, randomisierten Patienten, dargestellt nach Ländern. (109) 461
Tabelle 4-171: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ARCHES (ITT-Population) 465
Tabelle 4-172: Beobachtungszeiten (in Monaten) der jeweiligen Endpunktkategorien in der relevanten Patientenpopulation der Studie ARCHES – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 467
Tabelle 4-173: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ARCHES für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population) 469
Tabelle 4-174: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten der relevanten Patientenpopulation des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie ARCHES erhielten (modifizierte *Safety*-Population) 469
Tabelle 4-175: Beobachtungszeiten der jeweiligen Endpunktkategorien in der relevanten Patientenpopulation der Studie ENZAMET – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten; ADT-Vergleich) 475
Tabelle 4-176: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population; ADT-Vergleich) 476
Tabelle 4-177: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten der relevanten Patientenpopulation des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie ENZAMET erhielten (m*Safety*-Population; ADT-Vergleich) 477
Tabelle 4-178: Geplante Langzeit-Hormontherapie in der Studie STAMPEDE 482
Tabelle 4-179: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie CHAARTED 489
Tabelle 4-180: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 496
Tabelle 4-181: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 500
Tabelle 4-182: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Gesamtüberleben (OS)“ herangezogen wurden 501
Tabelle 4-183: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben (OS)“ 502
Tabelle 4-184: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT für indirekte Vergleiche 503
Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 507
Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 510

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 514
Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ herangezogen wurden 515
Tabelle 4-189: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ 516
Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ in RCT für indirekte Vergleiche 517
Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 519
Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 521
Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“– aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 523
Tabelle 4-194: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ herangezogen wurden 524
Tabelle 4-195: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ 525
Tabelle 4-196: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ in RCT für indirekte Vergleiche 526
Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 528
Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 530
Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 531
Tabelle 4-200: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ herangezogen wurden 532
Tabelle 4-201: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ 533
Tabelle 4-202: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT für indirekte Vergleiche 534
Tabelle 4-203: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 für die Studie ENZAMET 536
Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung zu *Baseline* [MMRM]) 537

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung zu *Baseline* [MMRM]) 539
Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 542
Tabelle 4-207: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ herangezogen wurden 544
Tabelle 4-208: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ 545
Tabelle 4-209: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ in RCT für indirekte Vergleiche 547
Tabelle 4-210: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 für die Studie ARCHES 549
Tabelle 4-211: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 für die Studie ENZAMET 550
Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung zu *Baseline* [MMRM]) 551
Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung zu *Baseline* [MMRM]) 555
Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 557
Tabelle 4-215: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ herangezogen wurden 559
Tabelle 4-216: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ 560
Tabelle 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ in RCT für indirekte Vergleiche 561
Tabelle 4-218: Rücklaufquoten zum FACT-P für die Studie ARCHES 563
Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung zu Studienbeginn [MMRM]) 564
Tabelle 4-220: Rücklaufquote in der Studie CHAARTED für den FACT-P 565
Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator) 566
Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 568

Tabelle 4-223: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ herangezogen wurden ... 570
Tabelle 4-224: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ ... 571
Tabelle 4-225: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ in RCT für indirekte Vergleiche ... 572
Tabelle 4-226: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung gegenüber Baseline [MMRM]) ... 574
Tabelle 4-227: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung gegenüber Baseline [MMRM]) ... 576
Tabelle 4-228: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) ... 578
Tabelle 4-229: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ herangezogen wurden ... 580
Tabelle 4-230: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ ... 581
Tabelle 4-231: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ in RCT für indirekte Vergleiche ... 583
Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung gegenüber Baseline [MMRM]) ... 585
Tabelle 4-233: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung zu Baseline [MMRM]) ... 588
Tabelle 4-234: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) ... 590
Tabelle 4-235: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ herangezogen wurden ... 591
Tabelle 4-236: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ ... 592
Tabelle 4-237: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche ... 594

Tabelle 4-238: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 596

Tabelle 4-239: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 598

Tabelle 4-240: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“– aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 600

Tabelle 4-241: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ herangezogen wurden 602

Tabelle 4-242: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ 603

Tabelle 4-243: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT für indirekte Vergleiche 604

Tabelle 4-244: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 606

Tabelle 4-245: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 615

Tabelle 4-246: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 624

Tabelle 4-247: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ herangezogen wurden 632

Tabelle 4-248: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ 633

Tabelle 4-249: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT für indirekte Vergleiche 634

Tabelle 4-250: 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 (Enzalutamid) – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 636

Tabelle 4-251: 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 (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 639

Tabelle 4-252: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥3) Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 642

Tabelle 4-253: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ herangezogen wurden 644

Tabelle 4-254: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ 645

Tabelle 4-255: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT für indirekte Vergleiche 647

Tabelle 4-256: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 649

Tabelle 4-257: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse) 655

Tabelle 4-258: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 657

Tabelle 4-259: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ herangezogen wurden 660

Tabelle 4-260: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ 661

Tabelle 4-261: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche 662

Tabelle 4-262: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator) 664

Tabelle 4-263: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator) 667

Tabelle 4-264: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 668

Tabelle 4-265: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ herangezogen wurden 670

Tabelle 4-266: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 671
Tabelle 4-267: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche 673
Tabelle 4-268: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator) 676
Tabelle 4-269: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator) 680
Tabelle 4-270: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher) 682
Tabelle 4-271: Interaktions-p-Werte für die Subgruppenanalysen aus indirekten Vergleichen 684
Tabelle 4-272: Subgruppenanalysen zum Merkmal „Tumorlast“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in indirekte Vergleiche – ARCHES/ENZAMET vs. STAMPEDE (M1)/CHAARTED (ergänzende Darstellung) (*Time-to-Event*-Analyse) 685
Tabelle 4-273: Subgruppenanalysen zum Merkmal „Tumorlast“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in indirekte Vergleiche – ENZAMET vs. STAMPEDE (M1)/CHAARTED (*Time-to-Event*-Analyse) 687
Tabelle 4-274: Subgruppenanalysen zum Merkmal „Tumorlast“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in indirekte Vergleiche – ARCHES vs. STAMPEDE (M1)/CHAARTED (ergänzende Darstellung) (*Time-to-Event*-Analyse) 687
Tabelle 4-275: Subgruppenanalysen zum Merkmal „Nur Knochenmetastasen“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in indirekte Vergleiche (*Time-to-Event*-Analyse) 688
Tabelle 4-276: Subgruppenanalysen zum Merkmal „Tumorlast“ für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ in indirekte Vergleiche (*Time-to-Event*-Analyse) 689
Tabelle 4-277: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 703
Tabelle 4-278: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 703
Tabelle 4-279: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 704
Tabelle 4-280: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 704
Tabelle 4-281: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 706
Tabelle 4-282: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 706
Tabelle 4-283: Übersicht der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT im direkten und indirekten Vergleich 728
Tabelle 4-284: Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens der aus der Fachinformation bekannten Nebenwirkungen in den Docetaxel-Behandlungsarmen ausgewählter mHSPC-Studien 731

Tabelle 4-285: Enzalutamid vs. Docetaxel: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die relevante Patientenpopulation auf Basis direkter Evidenz 738
Tabelle 4-286: Enzalutamid vs. Docetaxel: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die relevante Patientenpopulation auf Basis indirekter Evidenz 757
Tabelle 4-287: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 775
Tabelle 4-288 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ENZAMET 1115
Tabelle 4-289 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ARCHES 1141
Tabelle 4-290 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CHAARTED 1175
Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie STAMPEDE 1189
Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ENZAMET 1200
Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ARCHES 1255
Tabelle 4-294 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie STAMPEDE 1269
Tabelle 4-295 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CHAARTED 1292

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher 52
Abbildung 2: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße (16) 120
Abbildung 3: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher 131
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im direkten Vergleich 142
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS) – Studie ENZAMET 182
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) – Studie ENZAMET 186
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Studie ENZAMET 192
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Entwicklung von karzinombedingten Symptomen“ – Studie ENZAMET 192
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom“ – Studie ENZAMET 193
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Tod ohne dokumentierte klinische Progression“ – Studie ENZAMET 193
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS; Sensitivitätsanalyse) – Studie ENZAMET 194
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS; Sensitivitätsanalyse) – Einzelkomponente radiographische Progression“ – Studie ENZAMET 194
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS; Sensitivitätsanalyse) – Einzelkomponente Entwicklung von karzinombedingten Symptomen“ – Studie ENZAMET 195
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS; Sensitivitätsanalyse) – Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom“ – Studie ENZAMET 195
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS; Sensitivitätsanalyse) – Tod ohne dokumentierte klinische Progression“ – Studie ENZAMET 196
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben – Studie ENZAMET 200

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Entwicklung von karzinombedingten Symptomen – Studie ENZAMET 200
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Tod – Studie ENZAMET 201
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Studie ENZAMET 206
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente PSA-Progression“ – Studie ENZAMET 206
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Klinische Progression (radiographische Progression)“ – Studie ENZAMET 207
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Klinische Progression (Entwicklung von krebsbezogenen Symptomen)“ – Studie ENZAMET 207
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Klinische Progression (Initiierung einer anderen Krebsbehandlung für das Prostatakarzinom)“ – Studie ENZAMET 208
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Tod ohne dokumentierte Krankheitsprogression“ – Studie ENZAMET 208
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml – Studie ENZAMET 213
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Studie ENZAMET 217
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich der Todesfälle) – Studie ENZAMET 217
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Studie ENZAMET 222
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Überleben (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET 222
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 229
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 230
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 230
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 231

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 231
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 232
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 232
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 233
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 233
Abbildung 39: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ – Studie ENZAMET 236
Abbildung 40: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen“ – Studie ENZAMET 237
Abbildung 41: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz“ – Studie ENZAMET 237
Abbildung 42: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot“ – Studie ENZAMET 238
Abbildung 43: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit“ – Studie ENZAMET 238
Abbildung 44: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust“ – Studie ENZAMET 239
Abbildung 45: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation“ – Studie ENZAMET 239
Abbildung 46: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET 240
Abbildung 47: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ – Studie ENZAMET 240
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7,85 Punkte)“ – Studie ENZAMET 247
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3,91 Punkte)“ – Studie ENZAMET 247
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5,06 Punkte)“ – Studie ENZAMET 248

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 11,33 Punkte)“ – Studie ENZAMET 248
Abbildung 52: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET 250
Abbildung 53: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET 250
Abbildung 54: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie“ – Studie ENZAMET 251
Abbildung 55: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe“ – Studie ENZAMET 251
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm“ – Studie ENZAMET 258
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm“ – Studie ENZAMET 258
Abbildung 58: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – Studie ENZAMET 260
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 265
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 266
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 266
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 267
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 267
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 268
Abbildung 65: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus“ – Studie ENZAMET 271
Abbildung 66: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion“ – Studie ENZAMET 272

Abbildung 67: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion“ – Studie ENZAMET 272
Abbildung 68: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion“ – Studie ENZAMET 273
Abbildung 69: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion“ – Studie ENZAMET 273
Abbildung 70: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion“ – Studie ENZAMET 274
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,50 Punkte)“ – Studie ENZAMET 279
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,76 Punkte)“– Studie ENZAMET 279
Abbildung 73: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ENZAMET 281
Abbildung 74: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ENZAMET 281
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen“ – Studie ENZAMET 292
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ – Studie ENZAMET 294
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl“ – Studie ENZAMET 296
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ – Studie ENZAMET 300
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ – Studie ENZAMET 302
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung“ – Studie ENZAMET 307
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ – Studie ENZAMET 309
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Frakturen“ – Studie ENZAMET 311

Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ – Studie ENZAMET 313

Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ – Studie ENZAMET. 316

Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ – Studie ENZAMET 333

Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)“ – Studie ENZAMET 333

Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Studie ENZAMET 334

Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET 349

Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ENZAMET 350

Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET 350

Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET 351

Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Viszerale Erkrankung (ja)“ für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET 363

Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Viszerale Erkrankung (nein)“ für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET 363

Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS) – Studie ENZAMET 384

Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ENZAMET 384

Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) – Studie ENZAMET 386

Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) – Studie ENZAMET 386

Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – Studie ENZAMET 388

Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – Studie ENZAMET 388

Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET 390

Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET 390

Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET 392

Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET 392

Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET 394

Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET 394

Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Studie ENZAMET 396

Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Studie ENZAMET 396

Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich Todesfälle)“ – Studie ENZAMET 397

Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich Todesfälle)“ – Studie ENZAMET 397

Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Studie ENZAMET 399

Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Studie ENZAMET 399

Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit“ – Studie ENZAMET 401

Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit“ – Studie ENZAMET 401

Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit“ – Studie ENZAMET 402

Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET 404

Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET 404

Abbildung 117: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET 406

Abbildung 118: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET 407

Abbildung 119: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ – Studie ENZAMET 409

Abbildung 120: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ – Studie ENZAMET 410

Abbildung 121: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET 412

Abbildung 122: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET 413

Abbildung 123: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Enzalutamid – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im indirekten Vergleich 426

Abbildung 124: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Docetaxel – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im indirekten Vergleich 428

Abbildung 125: Schema der Studie ARCHES 464

Abbildung 126: *Open-Label Extension* der Studie ARCHES 464

Abbildung 127: Übersicht zur Studie STAMPEDE 481

Abbildung 128: Flussdiagramm der Studie STAMPEDE 483

Abbildung 129: Schema der Studie CHAARTED 488

Abbildung 130: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ 501
Abbildung 131: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 508
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ARCHES 509
Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ENZAMET (ADT-Vergleich) 509
Abbildung 134: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien STAMPEDE [M1] / CHAARTED) 511
Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie STAMPEDE (M1) 511
Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie CHAARTED 512
Abbildung 137: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ 515
Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“– Studie ARCHES 520
Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“– Studie STAMPEDE (M1) 522
Abbildung 140: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ 524
Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ –Studie ARCHES 529
Abbildung 142: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ 532
Abbildung 143: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ 544
Abbildung 144: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Miktionsbeschwerden – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 553
Abbildung 145: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 553
Abbildung 146: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Nebenwirkung der Hormontherapie – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 554
Abbildung 147: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Inkontinenzhilfe – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 554

Abbildung 148: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ 559
Abbildung 149: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“..... 570
Abbildung 150: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ 580
Abbildung 151: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 586
Abbildung 152: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ – Sexualfunktion – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 587
Abbildung 153: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 591
Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES 597
Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie STAMPEDE (M1) 599
Abbildung 156: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ 602
Abbildung 157: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ 632
Abbildung 158: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ 644
Abbildung 159: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 652
Abbildung 160: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Herzerkrankungen (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)..... 652
Abbildung 161: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 652
Abbildung 162: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 653
Abbildung 163: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 653

Abbildung 164: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 653

Abbildung 165: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 654

Abbildung 166: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 654

Abbildung 167: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ 660

Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES 665

Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ARCHES 666

Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie STAMPEDE (M1) 667

Abbildung 171: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 670

Abbildung 172: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET) 677

Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES 678

Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET (ADT-Vergleich) 678

Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ARCHES 679

Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie STAMPEDE (M1) 680

Abbildung 177: Forest-Plot der Meta-Analyse aus den Studien ARCHES/ENZAMET für die Subgruppe mit niedriger Tumorlast zum Gesamtüberleben 686

Abbildung 178: Patientenfluss der Studie ENZAMET (ITT-Population) 1139

Abbildung 179: Patientenfluss der Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population) 1140

Abbildung 180: Patientenfluss der Studie ARCHES (gesamte Studienpopulation) 1173

Abbildung 181: Patientenfluss der Studie ARCHES für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population) 1174

Abbildung 182: Patientenfluss der Studie CHAARTED 1188

Abbildung 183: Patientenfluss der Studie STAMPEDE – Docetaxel-Vergleich 1198

Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blut und des Lymphsystems (SOC)“ – Studie ARCHES 1306
Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Anämie (PT)“ – Studie ARCHES 1306
Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Neutropenie (PT)“ – Studie ARCHES 1307
Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Thrombozytopenie (PT)“ – Studie ARCHES 1307
Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Herzerkrankung (SOC)“ – Studie ARCHES 1308
Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Augenerkrankung (SOC)“ – Studie ARCHES 1308
Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Katarakt (PT)“ – Studie ARCHES 1309
Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verschwommenes Sehen (PT)“ – Studie ARCHES 1309
Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ – Studie ARCHES 1310
Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Bauch aufgetrieben (PT)“ – Studie ARCHES 1310
Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Abdominalschmerz (PT)“ – Studie ARCHES 1311
Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Obstipation (PT)“ – Studie ARCHES 1311
Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Diarrhö (PT)“ – Studie ARCHES 1312
Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Dyspepsie (PT)“ – Studie ARCHES 1312
Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Flatulenz (PT)“ – Studie ARCHES 1313
Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Übelkeit (PT)“ – Studie ARCHES 1313
Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ – Studie ARCHES 1314
Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fatigue (PT)“ – Studie ARCHES 1314
Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ödem (PT)“ – Studie ARCHES 1315

Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fieber (PT)“ – Studie ARCHES 1315
Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Immunsystems (SOC)“ – Studie ARCHES 1316
Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES..... 1316
Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen der unteren Atemwege (PT)“ – Studie ARCHES 1317
Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Pneumonie (PT)“ – Studie ARCHES 1317
Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Sinusitis (PT)“ – Studie ARCHES..... 1318
Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen der oberen Atemwege (PT)“ – Studie ARCHES..... 1318
Abbildung 210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Harnwegsinfektion (PT)“ – Studie ARCHES..... 1319
Abbildung 211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ – Studie ARCHES..... 1319
Abbildung 212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC)“ – Studie ARCHES 1320
Abbildung 213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – ALT erhöht (PT)“ – Studie ARCHES 1320
Abbildung 214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – AST erhöht (PT)“ – Studie ARCHES..... 1321
Abbildung 215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)“ – Studie ARCHES 1321
Abbildung 216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gewicht erhöht (PT)“ – Studie ARCHES..... 1322
Abbildung 217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)“ – Studie ARCHES..... 1322
Abbildung 218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Appetit vermindert (PT)“ – Studie ARCHES..... 1323
Abbildung 219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hypokalzämie (PT)“ – Studie ARCHES 1323
Abbildung 220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hypokaliämie (PT)“ – Studie ARCHES..... 1324
Abbildung 221: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES 1324

Abbildung 222: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Arthralgie (PT)“ – Studie ARCHES 1325
Abbildung 223: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Rückenschmerzen (PT)“ – Studie ARCHES 1325
Abbildung 224: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Knochenschmerzen (PT)“ – Studie ARCHES 1326
Abbildung 225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)“ – Studie ARCHES 1326
Abbildung 226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Myalgie (PT)“ – Studie ARCHES 1327
Abbildung 227: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Schmerz in einer Extremität (PT)“ – Studie ARCHES 1327
Abbildung 228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – Studie ARCHES 1328
Abbildung 229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Schwindelgefühl (PT)“ – Studie ARCHES 1328
Abbildung 230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Geschmacksstörung (PT)“ – Studie ARCHES 1329
Abbildung 231: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Kopfschmerz (PT)“ – Studie ARCHES 1329
Abbildung 232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Periphere Neuropathie (PT)“ – Studie ARCHES 1330
Abbildung 233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Parästhesie (PT)“ – Studie ARCHES 1330
Abbildung 234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankung (SOC)“ – Studie ARCHES 1331
Abbildung 235: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Angst (PT)“ – Studie ARCHES 1331
Abbildung 236: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Depressive Verstimmung (PT)“ – Studie ARCHES 1332
Abbildung 237: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Depression (PT)“ – Studie ARCHES 1332
Abbildung 238: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Schlaflosigkeit (PT)“ – Studie ARCHES 1333
Abbildung 239: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC)“ – Studie ARCHES 1333
Abbildung 240: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Chronische Nierenerkrankung (PT)“ – Studie ARCHES 1334
Abbildung 241: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hämaturie (PT)“ – Studie ARCHES 1334

Abbildung 242: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Pollakisurie (PT)“ – Studie ARCHES 1335
Abbildung 243: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)“ – Studie ARCHES 1335
Abbildung 244: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erektionsstörung (PT)“ – Studie ARCHES 1336
Abbildung 245: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gynäkomastie (PT)“ – Studie ARCHES 1336
Abbildung 246: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ – Studie ARCHES 1337
Abbildung 247: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Husten (PT)“ – Studie ARCHES 1337
Abbildung 248: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Dyspnö (PT)“ – Studie ARCHES 1338
Abbildung 249: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allergische Rhinits (PT)“ – Studie ARCHES 1338
Abbildung 250: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ – Studie ARCHES 1339
Abbildung 251: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Trockene Haut (PT)“ – Studie ARCHES 1339
Abbildung 252: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Pruritus (PT)“ – Studie ARCHES 1340
Abbildung 253: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ausschlag makulo-papulös (PT)“ – Studie ARCHES 1340
Abbildung 254: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankung (SOC)“ – Studie ARCHES 1341
Abbildung 255: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hitzewallung (PT)“ – Studie ARCHES 1341
Abbildung 256: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hitzewallung (PT)“ – Studie ARCHES 1342
Abbildung 257: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blut und des Lymphsystems (SOC)“ – Studie ARCHES 1343
Abbildung 258: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Neutropenie (PT)“ – Studie ARCHES 1343
Abbildung 259: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Herzerkrankung (SOC)“ – Studie ARCHES 1344

Abbildung 260: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ – Studie ARCHES 1344
Abbildung 261: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ – Studie ARCHES 1345
Abbildung 262: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fatigue (PT)“ – Studie ARCHES 1345
Abbildung 263: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES 1346
Abbildung 264: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC)“ – Studie ARCHES 1346
Abbildung 265: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ – Studie ARCHES 1347
Abbildung 266: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES 1347
Abbildung 267: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT –Knochenschmerzen (PT)“ – Studie ARCHES 1348
Abbildung 268: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – Studie ARCHES 1348
Abbildung 269: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES 1349
Abbildung 270: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ – Studie ARCHES 1350
Abbildung 271: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ – Studie ENZAMET 1350
Abbildung 272: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Herzerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES 1351
Abbildung 273: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Herzerkrankungen (SOC)“ – Studie ENZAMET 1351
Abbildung 274: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ – Studie ARCHES 1352

Abbildung 275: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ – Studie ENZAMET 1352
Abbildung 276: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ – Studie ARCHES 1353
Abbildung 277: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ – Studie ENZAMET 1353
Abbildung 278: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES 1354
Abbildung 279: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Studie ENZAMET 1354
Abbildung 280: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ – Studie ARCHES 1355
Abbildung 281: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ – Studie ENZAMET 1355
Abbildung 282: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES 1356
Abbildung 283: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ – Studie ENZAMET 1356
Abbildung 284: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – Studie ARCHES 1357
Abbildung 285: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – Studie ENZAMET 1357

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
Abi	Abirateron
ACE-27	*Adult Comorbidity Evaluation*-27
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-Nutzen-V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APGD	*Astellas Pharma Global Development*
AST	Aspartat-Aminotransferase
bPFS	Biochemisches progressionsfreies Überleben
BPI-SF	*Brief Pain Inventory – Short Form*;
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
cPFS	Klinisches progressionsfreies Überleben
CR	*Complete response*
CRF	*Case Report Form*
CRO	*Clinical Research Organization*
CT	Computertomographie
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CYP	Cytochrom
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
Doc	Docetaxel
DSMB	*Data Safety Monitoring Board*
E	Einschlusskriterium
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (*electronic Case Report Form*)
EG	Europäische Gemeinschaft
Enz	Enzalutamid
EORTC	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EORTC QLQ-C30	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*)

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ-PR25	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*)
EQ-5D VAS	*European Quality of Life Visual Analogue Scale*
EQ-5D-3L	*European Quality of Life Five-Domain Scale-Three-Level Scale*
EQ-5D-5L	*European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale*
EU	*European Union*
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
FACIT-F	*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*
FACT-G	*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*
FACT-P	*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*
FDA	*U. S. Food and Drug Administration*
FFS	Überleben ohne Therapieversagen (*Failure-free survival*)
FLU	Flutamid
FU	Nachbeobachtung (*Follow-up*)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOS	Goserelin
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HR	*Hazard Ratio*
ICR	*Independent Central Review*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
IDMC	*Independent Data Monitoring Committee*
IE	Internationale Einheit
IEC	*Independent Ethics Committee*
INR	*International Normalized Ratio*
IQR	Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	*Institutional Review Board*
IRT	*Interactive Response Technology*
IRR	*Incidence Rate Ratio*

Abkürzung	**Bedeutung**
ISR	*Investigator-sponsored Research*
ITC	Indirekter Vergleich
ITT	*Intention-to-Treat*
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LEU	Leuprorelin
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon
LS-MD	*Least Square Mean Difference*
LT	Langzeit (*Long-Term*)
LTE	*Long Term Extension*
M1	Metastasierte Patienten
MAMS	Mehrarmig und mehrstufig (*multi-arm, multi-stage*)
Max.	Maximum
MCID	*Minimal Clinically Important Difference*
MD	*Mean Difference*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
Min.	Minimum
mITT	Modifizierte ITT (*modified* ITT)
MMRM	*Mixed-Effect Model Repeat Measurement*
MRT	Magnetresonanztomographie
m*Safety*	Modifizierte *Safety* (*modified Safety*)
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
n	Anzahl Patienten mit einem Ereignis
N	Anzahl Patienten in der Auswertung
n. a.	Nicht ausgewiesen
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
NCI	*National Cancer Institute*
Nil	Nilutamid
NMA	Netzwerk-Meta-Analyse
NRAS	*Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog*

Abkürzung	**Bedeutung**
NSAA	Nichtsteroidales Antiandrogen
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NYHA	*New York Heart Association*
OLE	*Open-Label-Extension*
OR	*Odds Ratio*
ORC	Orchiektomie
OS	Gesamtüberleben (*Overall Survival*)
P	Predniso(lo)n
PCWG2	*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* 2
P-gp	P-Glykoprotein
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase, katalytische Untereinheit alpha
Pla	Placebo
PR	*Partial response*
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PRO	*Patient Reported Outcomes*
PS	*Performance Status*
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PT	*Preferred Term*
QAS	Qualitäts-adjustiertes Überleben
QoL	Lebensqualität (*Quality of Life*)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)
RD	Risikodifferenz
RECIST	*Response Evaluation Criteria Solid Tumors*
rPFS	Radiographisches progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (*standard deviation*)
SE	Standardfehler (s*tandard error*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	*Standardized Mean Difference*
SMQ	*Standardized MedDRA Queries*

Abkürzung	**Bedeutung**
SOC	Systemorganklasse (*System Organ Class*)
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUSAR	*Suspected unexpected serious adverse reaction*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TURP	Transurethrale Prostataresektion
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEBI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
UGT	UDP-Glycosyltransferase
ULN	*Upper Limit of Normal*
US	*United States*
USA	*United States of America*
VAS	*Visual Analogue Scale*
WHO	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)
WHO PS	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*) *Performance Status*

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 metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (ADT).

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. Am 23.10.2018 folgte die Erweiterung der Zulassung von Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Die bereits abgeschlossenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Vorgangsnummer: 2013-09-01-D-073, 2015-01-01-D-146, 2018-12-01-D-411 und 2020-05-15-D-541) stellen keinen Gegenstand des vorliegenden Dossiers dar.

Die Fragestellung des vorliegenden Anwendungsgebietes A betrifft den medizinischen Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen ADT gegenüber der konventionellen ADT, mit oder ohne einem nichtsteroidalen Antiandrogen (NSAA; z. B. Bicalutamid, Flutamid), in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen [M1-Stadium]) bei der Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC. Detaillierte Angaben zur Auswahl und Umsetzung der ZVT können dem zugehörigen Modul 3A entnommen werden.

Im nachfolgenden wird – mit Ausnahme bei Spezifizierung der Angaben zu Studien – nur noch die Kurzform „Docetaxel“ anstelle von „Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon“ bzw. die Kurzform „ADT“ anstelle von „ADT + ggf. NSAA“ (ebenfalls als maximale Androgenblockade [MAB] zu bezeichnen) herangezogen.

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 AMIce) 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 von Astellas hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Die Selektion der relevanten Studien sowie Ergebnisberichte wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche in bibliographischen Literaturdatenbanken und klinischen Studienregistern, konnte eine Studie (ENZAMET) mit der Intervention identifiziert werden, die durch nachträgliche Selektion der Patienten einen direkten Vergleich gegenüber Docetaxel ermöglichte.

Zudem wurden weitere systematische Recherchen zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich – einschließlich der pivotalen zulassungsbegründenden Studie ARCHES – zu der oben genannten Fragestellung durchgeführt. Im Rahmen dieser Recherchen konnten zwei relevante Studien (ARCHES und ENZAMET) für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid sowie zwei relevante Studien (STAMPEDE [Studienarm C vs. Studienarm A] und CHAARTED) für die ZVT Docetaxel identifiziert werden. Die Studien ermöglichten einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator der ADT bzw. MAB.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien für den direkten Vergleich sind in Tabelle 4-1 sowie für den indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Suche nach direkt vergleichenden Studien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + konventionelle ADT[a]
E4	Vergleichstherapie	Konventionelle ADT[a], mit oder ohne einem NSAA (z. B. Bicalutamid, Flutamid), in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon
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 (*Randomized Controlled Trial*)

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + konventionelle ADT[a]
E4	Vergleichstherapie	Jeglicher Kontrollarm
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation 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 (*Randomized Controlled Trial*)

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für Docetaxel gegenüber dem Brückenkomparator

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC
E3	Intervention	Konventionelle ADT[a], mit oder ohne einem NSAA (z. B. Bicalutamid, Flutamid), in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon
E4	Vergleichstherapie	Konventionelle ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA (z. B. Bicalutamid, Flutamid)[b]
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation 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

b: mögliche Brückenkomparatoren auf Basis der Suche zum zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; ADT: Androgendeprivationstherapie; E: Einschlusskriterium; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber der ZVT einer konventionellen ADT, mit oder ohne einem NSAA, in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon liegt für die relevante Patientenpopulation der mHSPC-Patienten sowohl eine direkt vergleichende Studie als auch Studien – einschließlich der pivotalen zulassungsbegründenden Studie ARCHES – mit Eignung für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vor. Demnach erfolgte die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber der ZVT unter Berücksichtigung der gesamten Evidenz und gleichzeitiger Beurteilung der Konsistenz von direkter und indirekter Evidenz.

Für den direkten Vergleich wurde die multinationale, multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie ENZAMET identifiziert, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu NSAA + ADT – mit optionaler begleitender Gabe von Docetaxel in beiden Armen – untersuchte. Insgesamt wurden 1.125 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (563 Patienten in die Enzalutamid-Gruppe und 562 Patienten in den NSAA + ADT-Arm; ITT-Population). Für die vorliegende Fragestellung wurde die ITT-Population der Studie ENZAMET auf die relevante Patientenpopulation mit 309 Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm sowie 171 Patienten mit einer Docetaxel + NSAA + ADT-Behandlung eingeschränkt, welche nachfolgend als mITT-Population bezeichnet wird.

Alle patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand von Ereigniszeitanalysen (Wirksamkeit, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]) bzw. von Expositionszeit-adjustierten Analysen (Sicherheit mit Ausnahme von SUE) ausgewertet. Hinsichtlich der Sicherheitsauswertungen war die Durchführung von Ereigniszeitanalysen lediglich für die SUE möglich, da für diese jeweils das Start- und Enddatum des jeweiligen Ereignisses erfasst wurden. Für die übrigen Sicherheitsauswertungen wurden zum Ausgleich der Beobachtungsunterschiede Expositionszeit-adjustierte Analysen herangezogen. Diese berücksichtigten alle bis zum Datenschnitt aufgetretenen Ereignisse.

Die Darstellung der Endpunkte erfolgt mittels *Hazard Ratio* (HR) einschließlich Konfidenzintervall und p-Wert sowie Kaplan-Meier-Kurven. Für die Expositionszeit-adjustierten Analysen wird die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis, die Anzahl an aufgetretenen Ereignissen, die Ereignisrate (adjustierte und rohe Rate) sowie das *Incidence Rate Ratio* (IRR) dargestellt.

Für kontinuierliche Variablen (z. B. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurde neben den Ereigniszeitanalysen auf Basis eines validierten Schwellenwertes noch der Verlauf über die *Least Square Mean Differences* (LS-MD) mittels eines *Mixed Model for Repeated Measurement* (MMRM) berechnet. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte auf Basis des *Hedges´ g* unter Zuhilfenahme der Irrelevanzschwelle von ± 0,2.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf der Ebene der mHSPC-Patienten erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die Subgruppen „Alter“, „Region“ und

„Tumorlast“. Zur Identifikation möglicher Effektmodifikationen durch die Ausprägungen von Subgruppenmerkmalen wurden Interaktionstests durchgeführt. Im Falle einer statistisch signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) erfolgte eine Darstellung der zugehörigen Einzelergebnisse im Ergebnisteil von Modul 4A. Subgruppenanalysen ohne Effektmodifikation sind in Anhang 4-K bis Anhang 4-BB dargestellt.

Die vier in den adjustierten indirekten Vergleich eingehenden Studien ARCHES (ausschließlich mHSPC-Patienten mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn), ENZAMET (ausschließlich mHSPC-Patienten, die keine begleitende Docetaxel-Behandlung erhalten haben), STAMPEDE (Studienarm C versus Studienarm A; M1-Population; Subgruppe der Patienten mit Metastasierung zu Studienbeginn) und CHAARTED mussten einen vergleichbaren Kontrollarm aufweisen, um über einen gemeinsamen Brückenkomparator den Behandlungseffekt beurteilen zu können. Im vorliegenden Modul 4A besteht der Brückenkomparator aus der ADT bzw. MAB, wodurch ein indirekter Vergleich über ein einfaches Netzwerk berechnet wurde (siehe Abbildung 1).

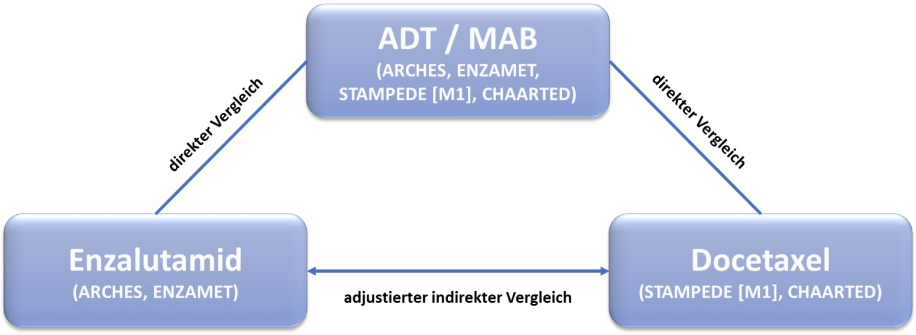


Abbildung 1: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher

Grundlage für die Bewertung der patientenrelevanten Endpunkte sowie deren Aussagekraft im indirekten Vergleich bildeten die identifizierten Publikationen der Vergleichsstudien sowie die Ergebnisse zur Studie STAMPEDE auf Basis individueller Patientendaten im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Apalutamid (Vorgangsnummer: 2020-03-01-D-532). Insgesamt lagen in den verfügbaren Publikationen verwertbare Ergebnisse zu Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor. Lagen für Endpunkte Ergebnisse zu mehreren Studien desselben Wirksstoffs vor, wurden diese erst mittels Meta-Analyse zusammengefasst, bevor sie in den adjustierten indirekten Vergleich eingingen.

Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität (ausgenommen der Symptomatik) und Sicherheit erfolgte anhand von Ereigniszeitanalysen. Dargestellt wird das HR einschließlich Konfidenzintervall und p-Wert sowie die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven, sofern diese in den Publikationen verfügbar waren.

Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet. Während für die Berechnung der Symptomatik/Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30/PR25 ein MMRM-Modell zugrunde gelegt werden konnte, basieren die Unterschiede im FACT-P auf der reinen Mittelwertdifferenz der Auswertungswoche im Vergleich zu Studienbeginn. Für den FACT-P konnte anhand der verfügbaren Daten die Beurteilung der klinischen Relevanz auf Basis des *Hedges´ g* unter Zuhilfenahme der Irrelevanzschwelle von ± 0,2 erfolgen. Eine Beurteilung der klinischen Relevanz anhand des *Hedges´ g* war auf Basis der vorhandenen Daten aus der STAMPEDE-Studie für den EORTC QLQ-C30/PR25 nicht möglich.

Für den durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher wurden im vorliegenden Dossier für die Endpunkte „Gesamtüberleben (OS)“ und „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ Subgruppenanalysen nach „Tumorlast“ und „Nur Knochenmetastasen“ durchgeführt. Zur Identifikation möglicher Effektmodifikationen durch die Ausprägungen von Subgruppenmerkmalen wurden Interaktionstests durchgeführt. In Abschnitt 4.3.2.1.3.2 befindet sich eine vollständige Darstellung der Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte wurde jeweils anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA 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 wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte gemäß des Methodenpapiers 6.0 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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der direkte Vergleich erfolgte auf Basis der Studie ENZAMET, eine multinationale, multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie, mit insgesamt 1.125 erwachsenen Patienten mit einem mHSPC. Im Studiendesign war vorgesehen, dass die Patienten vor Randomisierung hinsichtlich des Einsatzes einer optionalen begleitenden Docetaxel-Behandlung beurteilt und zugeordnet wurden. Die begleitende Docetaxel-Therapie fungierte auch als Stratifizierungsvariable (ja vs. nein). Durch die Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Therapie (309 Patienten in der mITT-Population) sowie der Patienten im Kontrollarm, die eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung erhalten haben (171 Patienten in der mITT-Population), war ein Vergleich zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel möglich. Durch diese Selektion der Analysepopulation kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Demnach wurde je Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde gelegt, wodurch insgesamt ein „Anhaltspunkt“ abgeleitet werden kann.

Innerhalb des adjustierten indirekten Vergleichs wurden die Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulationen (Anwendungsgebiet und demographische Charakteristika), Studiendesign und Vergleichbarkeit des Brückenkomparators, der Operationalisierung und Auswertungsmethode der zugrundeliegenden patientenrelevanten Endpunkte als hinreichend vergleichbar für den Einschluss in den adjustierten indirekten Vergleich angesehen. Lagen Ergebnisse je Endpunkt zu mehreren Studien vor, gingen die gepoolten Ergebnisse der Studien in den indirekten Vergleich ein. Während die Aussagekraft der Nachweise für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen der Studie ARCHES aufgrund des verblindeten Studiendesigns jeweils als hoch eingestuft wurde, konnte für die übrigen Studien aufgrund der Kenntnis der Studienmedikation bei subjektiv erhobenen Endpunkten eine potentielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Folglich wurde ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Das *Open-Label* Design hat jedoch keine Auswirkung auf objektiv erhobene Endpunkte. Somit kann auf Basis der Studien mit hoher Ergebnissicherheit für die Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial ein „Hinweis“ sowie für Endpunkte mit einer potentiell hohen Verzerrung ein „Anhaltspunkt“ abgeleitet werden.

Bei gleichgerichteten Ergebnissen zwischen direkter und indirekter Evidenz wurde die Aussagesicherheit auch bei Beteiligung von Endpunkten in Studien mit einem potentiell hohen Verzerrungspotenzial als hoch angesehen, was insgesamt einem „Hinweis“ entspricht.

Unter Berücksichtigung der direkten und indirekten Evidenz ergab sich hinsichtlich der Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität eine Reihe an statistisch signifikanten Vorteilen zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber der ZVT Docetaxel.

Hinsichtlich des OS ergab sich für die Gesamtpopulation der mHSPC-Patienten weder im Rahmen des direkten noch im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und Docetaxel + ADT bzw. MAB. Bei differenzierter Betrachtung nach Tumorlast im direkten Vergleich war hingegen ein statistisch

signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT bei Patienten mit einer niedrigen Tumorlast zu beobachten (HR = 0,30 (95 %-KI [0,12; 0,71]), p = 0,0041). In der klinisch relevanten Subgruppe der Patienten mit einer niedrigen Tumorlast traten in der Studie ENZAMET unter Enzalutamid + ADT (7,7 % [15/195]) weniger Todesfälle als im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm (17,8 % [8/45]) auf. Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter Enzalutamid + ADT um 70 % reduziert (weitere Ausführungen finden sich im nachfolgenden zusammenfassenden Abschnitt der Subgruppenanalysen). In Übereinstimmung ergab sich auch im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Studien ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED eine Reduktion der Sterbewahrscheinlichkeit um 56 % für diese Subgruppe (HR = 0,44 (95 %-KI [0,23; 0,84]), p = 0,0132). In der Betrachtung der Patienten mit einer niedrigen Tumorlast sind die Behandlungsarme hinsichtlich des zentralen prognostischen Faktors ausgeglichen und damit einhergehend die Aussagesicherheit des Effektes als hoch zu bewerten, wodurch insgesamt ein „Hinweis“ abgeleitet werden kann.

Die in der Endpunktkategorie Morbidität aufgetretenen relevanten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden in der Tabelle 4-4 für den direkten Vergleich sowie in der Tabelle 4-5 für den indirekten Vergleich dargestellt. Unter Enzalutamid + ADT zeigt sich in Bezug auf die Krankheitsprogression (konsistent über das radiographische progressionsfreie Überleben, das klinische progressionsfreie Überleben und insbesondere das symptomatische progressionsfreie Überleben), den PSA-Wert, die Zeit bis zur Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie sowie die Zeit bis zur Kastrationsresistenz eine bessere Tumorkontrolle im Vergleich zur ZVT Docetaxel.

Tabelle 4-4: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität (direkte Evidenz – Studie ENZAMET)

Enzalutamid + ADT	**Docetaxel + ADT + NSAA**	**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + NSAA**		**Endpunktkategorie & Zusatznutzen**
Median [95 %-KI] Monate	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie Ausmaß**
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS; Subgruppe mit niedriger Tumorlast)				
n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [37,98; n. e.]	0,30 [0,12; 0,71]	p = 0,0041	Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Enzalutamid + ADT	Docetaxel + ADT + NSAA	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + NSAA		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
Median [95 %-KI] Monate	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie Ausmaß**
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben				
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)				Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [39,79; n. e.]	0,46 [0,29; 0,71]	p = 0,0005	
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)				
n. e. [n. e.; n. e.]	22,93 [20,80; 33,61]	0,39 [0,27; 0,54]	p < 0,0001	
Symptomatisches progressionsfreies Überleben				
n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [35,65; n. e.]	0,57 [0,36; 0,90]	p = 0,0151	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
PSA-Wert				
PSA progressionsfreies Überleben				Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
n. e. [n. e.; n. e.]	22,14 [19,35; 25,86]	0,40 [0,29; 0,56]	p < 0,0001	
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml				
3,02 [2,83; 5,39]	8,28 [5,78; 10,64]	1,56 [1,19; 2,06][a]	p = 0,0013	
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie				
Primäranalyse				Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
n. e. [n. e.; n. e.]	25,76 [22,08; 35,91]	0,36 [0,25; 0,52]	p < 0,0001	
Sensitivitätsanalyse einschließlich der Todesfälle				
n. e. [n. e.; n. e.]	25,30 [21,85; 34,27]	0,43 [0,30; 0,60]	p < 0,0001	

a: Kehrwert: [0,49; 0,84]
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PSA: Prostataspezifisches Antigen; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben.

Tabelle 4-5: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität (indirekte Evidenz)

Enzalutamid + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
Studie(n)	**Studie(n)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie Ausmaß**
Zeit bis zur Kastrationsresistenz				
ARCHES	STAMPEDE (M1)	0,44 [0,33; 0,60]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall				

In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30/PR25 ergaben sich im direkten Vergleich zwischen Enzalutamid + ADT und Docetaxel + NSAA + ADT anhand der Ereigniszeitanalysen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Innerhalb der kontinuierlichen Auswertung auf Basis des MMRM-Modells konnten wenige statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden, welche allerdings alle unterhalb der Irrelevanzschwelle lagen und damit nicht von klinischer Relevanz waren. Auch im adjustierten indirekten Vergleich ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30/PR25. Der singuläre Unterschied zu Monat 12 in der FACT-P Gesamtpunktzahl im indirekten Vergleich wies ebenfalls keine klinische Relevanz auf.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigten sich fast ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid. Diese waren nicht auf einzelne Kategorien beschränkt, sondern zeigten sich konsistent über die übergeordneten UE, einschließlich schwerer und schwerwiegender Ausprägung sowie für die spezifischen Systemorganklassen (SOC) und *Preferred Terms* (PT) (siehe Tabelle 4-6 für direkte Evidenz und Tabelle 4-7 für indirekte Evidenz). Dabei erwiesen sich die Ergebnisse zwischen direkter und indirekter Evidenz ebenfalls als gleichgerichtet, wodurch sie eine hohe Aussagekraft erlangen.

Tabelle 4-6: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit (direkte Evidenz – Studie ENZAMET)

Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid		**Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid**	
Systemorganklasse (SOC) *Preferred Term* **(PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	**Systemorganklasse (SOC)** *Preferred Term* **(PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Abnahme der Neutrophilenzahl	–	**Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen**	–
Gesamt	IRR = 0,03 [0,02; 0,05] p < 0,0001	Gesamt	IRR = 3,01 [1,05; 8,66] p = 0,0405
Nicht schwer	IRR = 0,12 [0,05; 0,31] p < 0,0001	Nicht schwer	IRR = 3,01 [1,05; 8,66] p = 0,0405
Schwer	IRR = 0,00 [0,00; 0,01] p < 0,0001		
Schwerwiegend	HR = 0,0 [0,00; n. b.] p < 0,0001		
Fatigue	–		
Gesamt	IRR = 0,73 [0,57; 0,94] p = 0,0147		
Nicht schwer	IRR = 0,72 [0,56; 0,92] p = 0,0096		
Bewusstlosigkeit	–		
Gesamt	IRR = 0,34 [0,13; 0,88] p = 0,0269		
Nicht schwer	IRR = 0,27 [0,08; 0,96] p = 0,0429		
Ausschlag	–		
Gesamt	IRR = 0,26 [0,10; 0,63] p = 0,0031		
Nicht schwer	IRR = 0,26 [0,10; 0,63] p = 0,0031		
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	IRR = 0,64 [0,51; 0,79] p < 0,0001	*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)*	–
Fatigue (PT)	IRR = 0,73 [0,57; 0,94] p = 0,0139	Gynäkomastie (PT)	IRR = 10,25 [1,43; 73,58] p = 0,0208
Schmerz (PT)	IRR = 0,36 [0,19; 0,68] p = 0,0018	*Erkrankungen des Nervensystems (SOC)*	–
Ödem peripher (PT)	IRR = 0,40 [0,25; 0,65] p = 0,0002	Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)	IRR = 5,50 [1,06; 28,56] p = 0,0428
Grippeähnliche Erkrankung (PT)	IRR = 0,24 [0,11; 0,54] p = 0,0005		
Fieber (PT)	IRR = 0,01 [0,00; 0,04] p < 0,0001		

Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid		**Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid**	
Systemorganklasse (SOC) ***Preferred Term*** **(PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	**Systemorganklasse (SOC)** ***Preferred Term*** **(PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
Gefäßerkrankungen (SOC)			
Hitzegefühl (PT)	IRR = 0,46 [0,22; 0,96] p = 0,0382		
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)	–		
Myalgie (PT)	IRR = 0,39 [0,17; 0,86] p = 0,0199		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	IRR = 0,43 [0,31; 0,61] p < 0,0001		
Übelkeit (PT)	IRR = 0,31 [0,18; 0,56] p < 0,0001		
Diarrhö (PT)	IRR = 0,27 [0,14; 0,51] p < 0,0001		
Stomatitis (PT)	IRR = 0,03 [0,01; 0,07] p < 0,0001		
Erbrechen (PT)	IRR = 0,22 [0,06; 0,83] p = 0,0260		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	IRR = 0,67 [0,46; 0,97] p = 0,0357		
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	IRR = 0,24 [0,11; 0,55] p = 0,0007		
Geschmacksstörung (PT)	IRR = 0,17 [0,07; 0,40] p < 0,0001		
Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)	IRR = 5,50 [1,06; 28,56] p = 0,0428		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	IRR = 0,28 [0,18; 0,44] p < 0,0001		
Alopezie (PT)	IRR = 0,11 [0,05; 0,22] p < 0,0001		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	IRR = 0,41 [0,27; 0,62] p < 0,0001		
Hautinfektion (PT)	IRR = 0,24 [0,09; 0,66] p = 0,0053		
Harnwegsinfektion (PT)	IRR = 0,27 [0,09; 0,88] p = 0,0296		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	IRR = 0,57 [0,35; 0,93] p = 0,0258		
Husten (PT)	IRR = 0,32 [0,14; 0,70] p = 0,0044		
Untersuchungen (SOC)	IRR = 0,50 [0,29; 0,87] p = 0,0147		

Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid		Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid	
Systemorganklasse (SOC) ***Preferred Term*** **(PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	**Systemorganklasse (SOC)** ***Preferred Term*** **(PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	IRR = 0,06 [0,03; 0,14] p < 0,0001		
ALT erhöht (PT)	IRR = 0,19 [0,07; 0,53] p = 0,0015		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	IRR = 0,12 [0,07; 0,22] p < 0,0001		
Anämie (PT)	IRR = 0,20 [0,10; 0,42] p < 0,0001		
Febrile Neutropenie (PT)	IRR = 0,00 [0,00; 0,02] p < 0,0001		
Schwere (CTCAE ≥ 3) unerwünschte Ereignisse			
Schwere (CTCAE ≥ 3) unerwünschte Ereignisse	IRR = 0,33 [0,23; 0,46] p < 0,0001		
Schwere (CTCAE ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	IRR = 0,15 [0,07; 0,30] p < 0,0001		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	IRR = 0,00 [0,00; 0,02] p < 0,0001		
Febrile Neutropenie (PT)	IRR = 0,00 [0,00; 0,02] p < 0,0001		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	IRR = 0,10 [0,04; 0,25] p < 0,0001		
Untersuchungen (SOC)	IRR = 0,04 [0,01; 0,12] p < 0,0001		
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	IRR = 0,01 [0,00; 0,05] p < 0,0001		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	IRR = 0,25 [0,08; 0,76] p = 0,0149		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR = 0,32 [0,20; 0,52] p < 0,0001		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	HR = 0,02 [0,00; 0,15] p < 0,0001		
Febrile Neutropenie (PT)	HR = 0,00 [0,00; n. e.] p < 0,0001		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	HR = 0,19 [0,06; 0,58] p = 0,0018		

Kursiv geschriebene Ereignisse weisen keine statistische Signifikanz auf, dienen jedoch der Zuordnung der PT zur jeweiligen SOC.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* IRR: *Incidence Rate Ratio*; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Terms*; SOC: *System Organ Class*

Tabelle 4-7: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit im indirekten Vergleich

Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid		**Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid**	
Systemorganklasse (SOC) *Preferred Term* **(PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT**	**Systemorganklasse (SOC)** *Preferred Term* **(PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	HR = 0,35 [0,27; 0,47] p < 0,0001	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	HR = 1,85 [1,10; 3,14] p = 0,0211
Fatigue (PT)	HR = 0,36 [0,26; 0,51] p < 0,0001	Gynäkomastie (PT)	HR = 12,47 [1,48; 105,03] p = 0,0201
Fieber (PT)	HR = 0,12 [0,03; 0,44] p = 0,0013	Gefäßerkrankungen (SOC)	HR = 1,49 [1,13, 1,97] p = 0,0049
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)	–	Hitzewallung (PT)	HR =1,47 [1,09, 1,99] p = 0,0117
Schmerz in einer Extremität (PT)	HR = 0,24 [0,07, 0,77] p = 0,0170		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	HR = 0,18 [0,13; 0,25] p < 0,0001		
Abdominalschmerz (PT)	HR = 0,22 [0,08; 0,63] p = 0,0050		
Obstipation (PT)	HR = 0,23 [0,12; 0,44] p < 0,0001		
Übelkeit (PT)	HR = 0,18 [0,09; 0,34] p < 0,0001		
Diarrhö (PT)	HR = 0,07 [0,04; 0,14] p < 0,0001		
Dyspepsie (PT)	HR = 0,21 [0,07; 0,62] p = 0,0047		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	HR = 0,37 [0,25, 0,54] p < 0,0001		
periphere Neuropathie (PT)	HR = 0,04 [0,01; 0,21] p = 0,0001		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	HR = 0,22 [0,14; 0,35] p < 0,0001		
Trockene Haut (PT)	HR = 0,21 [0,06; 0,75] p = 0,0157		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	HR = 0,30 [0,19; 0,48] p < 0,0001		
Pneumonie (PT)	HR = 0,04 [0,00; 0,49] p = 0,0111		
Infektion der oberen Atemwege (PT)	HR = 0,23 [0,07; 0,82] p = 0,0233		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	HR = 0,40 [0,24; 0,67] p = 0,0005		

Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid		Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid	
Systemorganklasse (SOC) *Preferred Term* **(PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT**	**Systemorganklasse (SOC)** *Preferred Term* **(PT)**	**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT**
Husten (PT)	HR = 0,39 [0,16; 0,95] p = 0,0386		
Dyspnö (PT)	HR = 0,23 [0,09; 0,61] p = 0,0029		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	HR = 0,24 [0,14, 0,41] p < 0,0001		
Anämie (PT)	HR = 0,34 [0,18; 0,63] p = 0,0007		
Herzerkrankungen (SOC)	HR = 0,44 [0,19; 0,98] p = 0,0440		
Augenerkrankungen (SOC)	HR = 0,21 [0,09; 0,47] p = 0,0002		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	HR = 0,34 [0,20; 0,57] p < 0,0001		
Hypokaliämie (PT)	HR = 0,03 [0,00; 0,46] p = 0,0118		
Schwere (CTCAE ≥ 3) unerwünschte Ereignisse			
Schwere (CTCAE ≥ 3) unerwünschte Ereignisse	HR = 0,36 [0,26; 0,52] p < 0,0001		
Schwere (CTCAE ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	HR = 0,08 [0,02; 0,35] p = 0,0009		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	HR = 0,03 [0,01; 0,11] p < 0,0001		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	HR = 0,20 [0,05; 0,89] p = 0,0345		
Herzerkrankungen (SOC)	HR = 0,16 [0,05; 0,59] p = 0,0058		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR = 0,10 [0,06; 0,17] p < 0,0001		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT			
Herzerkrankungen (SOC)	HR = 0,11 [0,04; 0,31] p < 0,0001		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	HR = 0,05 [0,01; 0,47] p = 0,0091		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	HR = 0,03 [0,00; 0,21] p = 0,0004		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	HR = 0,04 [0,01; 0,22] p = 0,0002		

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;* PT: *Preferred Terms*; SOC: *System Organ Class*

Insgesamt lässt sich aus den Auswertungen zu den SOC und PT ableiten, dass sich hinsichtlich der Sicherheit fast ausschließlich Vorteile unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT gegenüber einer Chemohormontherapie mit Docetaxel + ADT bzw. MAB zeigen. Während sich die Behandlung mit Enzalutamid insbesondere vorteilhaft in Bezug auf die unter Docetaxel auftretenden Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen erwies, zeigten sich bei den vier vorhandenen Nachteilen unter Enzalutamid + ADT die in der Fachinformation aufgeführten Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC), einschließlich des zugehörigen PT einer Gynäkomastie, dem PT Erinnerungsvermögen eingeschränkt und einer Hitzewallung (PT) von nicht schwerer Ausprägung. (1)

Enzalutamid erweist sich vortheilhaft in Bezug auf die Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z. B. Anämie, febrile Neutropenie), Erkrankungen des Nervensystems (u. a. periphere und periphere sensorische Neuropathie), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (z. B. Husten), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit), Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (z. B. Alopezie) sowie auch allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (z. B. grippeartige Symptome, Fieber), welche teils zusätzlich von schwerer und schwerwiegender Ausprägung sind. (2) Von Relevanz für die Patienten ist auch die Vermeidung Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathien, die durch Schädigungen der Strukturen des Nervensystems hervorgerufen werden. So leiden viele Patienten auch noch Monate bis Jahre nach einer Docetaxel bzw. Chemotherapie-Behandlung an den Beschwerden, die Leid verursachen und damit die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. (3-6)

Weiterhin zeigt sich der Vorteil von Enzalutamid + ADT hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Docetaxel + MAB nicht nur unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer von sechs Zyklen im Docetaxel + MAB-Behandlungsarm, sondern der Behandlungseffekt wird in der Langzeitauswertung einschließlich der nachfolgenden NSAA + ADT-Behandlung (HR = 0,64 (95 %-KI [0,45; 0,91]), p = 0,0119) bestätigt. Folglich sind die Vorteile unter Enzalutamid + ADT auch nach Absetzen der Docetaxel-Behandlung eindeutig nachweisbar.

Das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) kommt im *Assessment Report* der Zulassungserweiterung zu Docetaxel zur Behandlung von mHSPC-Patienten zu der Schlussfolgerung, dass die berichteten UE konsistent mit dem generellen Sicherheitsprofil von Docetaxel sind. Auch das in der Literatur beschriebene erhöhte Auftreten von schweren Neutropenien findet sich in den Zulassungsstudien (STAMPEDE [M1], CHAARTED, GETUG-AFU 15) wieder. (7) Die Häufigkeit der in der Fachinformation von Docetaxel genannten UE liegt im Docetaxel-Behandlungsarm der Studie ENZAMET überwiegend in einem ähnlichen Bereich wie in den anderen Studien (siehe Tabelle 4-8). Dies zeigt sich unter anderem in der Häufigkeit des Auftretens von schweren UE nach CTCAE Grad ≥ 3, welche hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (15,6 % ENZAMET vs. 15 % STAMPEDE) sowie der SOC Gastrointestinale Erkrankungen (4,4 % ENZAMET vs. 5 % STAMPEDE) in beiden Studien als vergleichbar angesehen werden können. (7) Weiterhin ist

auch das Auftreten einer febrilen Neutropenie nach CTCAE Grad ≥ 3 mit 15,6 % vergleichbar zur Häufigkeit in den Zulassungsstudien zu Docetaxel beim mHSPC (6,1 %–15 %). (7-10)

Tabelle 4-8: Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens der aus der Fachinformation bekannten Nebenwirkungen in den Docetaxel-Behandlungsarmen ausgewählter mHSPC-Studien

Ereignis	**Docetaxel-Arm Studie ENZAMET**	**Docetaxel-Arm Studie GETUG-AFU 15**	**Docetaxel-Arm Studie STAMPEDE**
Febrile Neutropenie	15,6 %	8 %	15 %
Anämie	18,8 %	72 %	30 %
Fatigue	61,9 %	74 %	–
Übelkeit	15,0 %	29 %	24 %
Erbrechen	5,0 %	8 %	9 %
Diarrhö	20,0 %	31 %	35 %
Stomatitis	10,0 %	8 %	28 %
Alopezie	21,9 %	54 %	–
Sensorische Neuropathie	18,8 %	29 %	–
Husten	10,6 %	14 %	11 %
Hitzewallung	38,8 %	37 %	61 %
Quelle: (7-9) Ergebnisse zur Studie CHAARTED liegen ausschließlich nach CTCAE Grad ≥ 3 vor. Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase			

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

Subgruppenebene

Im Rahmen der insgesamt 570 durchgeführten Subgruppenanalysen innerhalb des direkten Vergleiches konnten 24 Belege für eine Interaktion beobachtet werden.

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Alter“ handelt es sich bei insgesamt nur einer auftretenden Effektmodifikation wahrscheinlich um einen Zufallseffekt. Auch in Bezug auf das Subgruppenmerkmal „Region“ ist von keiner systematischen Effektmodifikation auszugehen, die durch eine medizinische Rationale gestützt werden könnte.

Die statistisch signifikante Effektmodifikation beim Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ für das Subgruppenmerkmal „Tumorlast“ ist hingegen als klinisch relevant zu erachten. Bei den Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ergab sich für das OS ein statistisch signifikanter Vorteil unter Enzalutamid + ADT gegenüber der ZVT Docetaxel. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes war für die Patienten mit niedriger Tumorlast unter Enzalutamid + ADT die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 70 % (direkter Vergleich – Studie ENZAMET) bzw. 56 % (adjustierter indirekter Vergleich – Studien ENZAMET, STAMPEDE [M1], CHAARTED) reduziert. Diese gleichgerichteten, deutlichen Vorteile aus direkter und indirekter Evidenz erhöhen insgesamt die Aussagesicherheit. Gestützt wird die positive Wirksamkeit von Enzalutamid + ADT bei Patienten mit einer niedrigen Tumorlast durch die ergänzenden Effektmodifikationen und Effekte im Rahmen der Morbiditätsendpunkte.

Dass es sich bei der vorliegenden Effektmodifikation zur Tumorlast hinsichtlich des OS um einen klinisch relevanten Effekt handelt, wird durch die gegenwärtige Evidenzlage zur Wirksamkeit von Docetaxel bei Patienten mit einer niedrigen Tumorlast sowie der gegenwärtigen Aussagen in den Leitlinien gestützt. So soll gemäß der S3-Leitlinie bei mHSPC-Patienten eine Einteilung nach Tumorlast erfolgen und die Empfehlungen hinsichtlich des Einsatzes von Docetaxel sind entsprechend differenziert. Dabei ist die Empfehlung bei Patienten mit niedriger Tumorlast auf Basis der Evidenzlage deutlich abgeschwächt. (11) Für mHSPC-Patienten mit einer niedrigen Tumorlast besteht keine klare Evidenz, die eine Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Docetaxel zur ADT nachweist. Insgesamt wurden seit dem Jahr 2016 drei Studien mit Ergebnissen zum Langzeitüberleben von mHSPC-Patienten veröffentlicht, die mit ADT im Vergleich zu ADT und Docetaxel behandelt wurden. In keiner der drei Studien GETUG-AFU 15 (12), CHAARTED (13) und STAMPEDE (14) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied beim OS zwischen den Behandlungsarmen in der Subgruppe mit niedriger Tumorlast beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2.1). In der Studie CHAARTED (13) wurde zudem eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Tumorlast festgestellt, die wiederum in einer Meta-Analyse der Studien GETUG-AFU 15 und CHAARTED (15) bestätigt wurde.

Folglich ist auf Basis der klinischen Evidenz eine differenzierte Betrachtung der Patienten mit niedriger Tumorlast notwendig. Auch bei den Morbiditätsendpunkten rPFS, cPFS, symptomatisches PFS, PSA PFS sowie der Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie / zytotoxischen Chemotherapie zeigten sich Effektmodifikationen durch das Merkmal Tumorlast, mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Enzalutamid + ADT in der Subgruppe

mit niedriger Tumorlast. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit konnten keine Effektmodifikationen durch die Tumorlast festgestellt werden. Die Ergebnisse der Hauptebene sind somit für die Endpunktkategorien der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit auf das Patientenkollektiv mit einer niedrigen Tumorlast übertragbar.

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnten anhand der verfügbaren Daten nur für einzelne Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Diese beschränkten sich auf die Merkmale „Tumorlast“ und „Nur Knochenmetastasen“. Für letztere ergab sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation des OS. Insgesamt lassen sich jedoch ausschließlich für die „Tumorlast“ Schlüsse aus den Subgruppenanalysen ziehen.

Tabelle 4-9: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Mortalität			
Gesamtüberleben			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,30 [0,12; 0,71], p = 0,0041 HR: 1,20 [0,73; 1,97], p = 0,4744	p = 0,0157
Morbidität			
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,24 [0,12; 0,49], p < 0,0001 HR: 0,64 [0,39; 1,04], p = 0,0670	p = 0,0392
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,21 [0,12; 0,37], p < 0,0001 HR: 0,50 [0,35; 0,73], p = 0,0002	p = 0,0267
Symptomatisches progressionsfreies Überleben			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,25 [0,11; 0,55], p = 0,0003 HR: 0,75 [0,47; 1,22], p = 0,2469	p = 0,0340
PSA progressionsfreies Überleben			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,22 [0,13; 0,39], p < 0,0001 HR: 0,51 [0,36; 0,73], p = 0,0002	p = 0,0285
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml			
Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR: 2,21 [1,66; 2,93], p < 0,0001 HR: 0,89 [0,50; 1,60], p = 0,6961	p = 0,0091

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie			
Tumorlast	niedrig	HR: 0,20 [0,11; 0,37], p < 0,0001	p = 0,0406
	hoch	HR: 0,45 [0,31; 0,66], p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich Todesfälle)			
Tumorlast	niedrig	HR: 0,23 [0,13; 0,41], p < 0,0001	p = 0,0313
	hoch	HR: 0,54 [0,37; 0,77], p = 0,0007	
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie			
Tumorlast	niedrig	HR: 0,19 [0,07; 0,54], p = 0,0005	p = 0,0134
	hoch	HR: 1,09 [0,63; 1,88], p = 0,7487	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit			
Region	Nordamerika	HR: 1,38 [0,81; 2,36], p = 0,2298	p = 0,0441
	Europa	HR: 1,52 [0,77; 3,02], p = 0,2235	
	Rest der Welt	HR: 0,72 [0,52; 0,99], p = 0,0425	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö			
Tumorlast	niedrig	HR: 1,50 [0,77; 2,92], p = 0,2282	p = 0,0415
	hoch	HR: 0,66 [0,44; 0,99], p = 0,0408	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – MMRM			
Tumorlast	niedrig	LS-MD: 4,62 [0,76; 8,49], p = 0,019	p = 0,0078
	hoch	LS-MD: -0,94 [-3,57; 1,69], p = 0,481	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten			
Tumorlast	niedrig	LS-MD: -5,18 [-9,67; -0,70], p = 0,024	p = 0,0375
	hoch	LS-MD: 1,49 [-2,46; 5,44], p = 0,458	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion			
Tumorlast	niedrig	LS-MD: 2,54 [0,58; 4,49], p = 0,011	p = 0,0436
	hoch	LS-MD: -0,01 [-1,41; 1,40], p = 0,993	
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse			
Region	Nordamerika	IRR: 0,84 [0,60; 1,16], p = 0,2854	p = 0,0361
	Europa	IRR: 1,00 [0,66; 1,53], p = 0,9863	
	Rest der Welt	IRR: 0,60 [0,50; 0,73], p < 0,0001	
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt			
Region	Nordamerika	IRR: 0,83 [0,60; 1,16], p = 0,2742	p = 0,0369
	Europa	IRR: 1,00 [0,65; 1,52], p = 0,9863	
	Rest der Welt	IRR: 0,60 [0,50; 0,72], p < 0,0001	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzegefühl (PT)			
Region	Nordamerika	IRR: 0,06 [0,01; 0,32], p = 0,0013	p = 0,0050
	Europa	IRR: n. b.	
	Rest der Welt	IRR: 1,37 [0,33; 5,66], p = 0,6620	
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)			
Region	Nordamerika	IRR: 0,79 [0,44; 1,42], p = 0,4365	p = 0,0293
	Europa	IRR: 0,53 [0,20; 1,40], p = 0,1963	
	Rest der Welt	IRR: 0,29 [0,19; 0,45], p < 0,0001	
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)			
Region	Nordamerika	IRR: 0,76 [0,23; 2,55], p = 0,6570	p = 0,0002
	Europa	IRR: 0,07 [0,02; 0,28], p = 0,0002	
	Rest der Welt	IRR: 0,17 [0,08; 0,38], p < 0,0001	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)			
Region	Nordamerika	IRR: 0,92 [0,30; 2,84], p = 0,8806	p = 0,0016
	Europa	IRR: 0,03 [0,00; 0,23], p = 0,0008	
	Rest der Welt	IRR: 0,07 [0,02; 0,21], p < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) – Alopezie (PT)			
Region	Nordamerika	IRR: 0,34 [0,11; 1,11], p = 0,0732	p = 0,0041
	Europa	IRR: n. b.	
	Rest der Welt	IRR: 0,04 [0,02; 0,10], p < 0,0001	
Untersuchungen (SOC)			
Region	Nordamerika	IRR: 0,92 [0,32; 2,63], p = 0,8744	p = 0,0090
	Europa	IRR: 2,28 [0,46; 11,26], p = 0,3048	
	Rest der Welt	IRR: 0,24 [0,12; 0,47], p < 0,0001	
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse			
Region	Nordamerika	IRR: 0,88 [0,63; 1,24], p = 0,4596	p = 0,0441
	Europa	IRR: 1,02 [0,65; 1,59], p = 0,9323	
	Rest der Welt	IRR: 0,62 [0,52; 0,75], p < 0,0001	
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt			
Region	Nordamerika	IRR: 0,88 [0,62; 1,23], p = 0,4446	p = 0,0454
	Europa	IRR: 1,01 [0,65; 1,58], p = 0,9574	
	Rest der Welt	IRR: 0,62 [0,51; 0,75], p < 0,0001	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); HR: *Hazard Ratio*; IRR: *Incidence Rate Ratio*; KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Square Mean Difference*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; SOC: *System Organ Class*			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen ADT im Vergleich zur konventionellen ADT, mit oder ohne einem NSAA, in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand) als ZVT für die Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC anhand eines direkten und indirekten Vergleichs – einschließlich der pivotalen zulassungsbegründenden Studie ARCHES – dargelegt. Datengrundlage im direkten Vergleich bildet die randomisierte, multizentrische, *Open-Label* Phase-III-Studie ENZAMET. Im adjustierten indirekten Vergleich wurde die randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie ARCHES und ENZAMET zu Enzalutamid sowie die Vergleichsstudien STAMPEDE (M1) und CHAARTED über den gemeinsamen Brückenkomparator der ADT bzw. MAB berücksichtigt. Nach Beurteilung der Konsistenz aus direkter und indirekter Evidenz lassen sich folgende Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ziehen:

Mortalität: erheblicher Zusatznutzen für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast

Innerhalb des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid + ADT und einer Behandlung mit Docetaxel + NSAA + ADT ergab sich in der Studie ENZAMET zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts ein geringeres Auftreten an Todesfällen unter Enzalutamid + ADT (16,2 %) im Vergleich zum Kontrollarm (21,6 %). Der Unterschied im OS zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR = 0,93 (95 %-KI [0,58; 1,49]), p = 0,7541).

Auch im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs, unter Berücksichtigung der Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED, ergab sich im Gesamtüberleben ein numerischer Vorteil von Enzalutamid + ADT im Vergleich zur ZVT Docetaxel (HR = 0,77 (95 %-KI [0,57; 1,04]), p = 0,0935), welcher nicht von statistischer Signifikanz war. Auf Basis der Studien ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (HR = 0,64 (95 %-KI [0,43; 0,93]), p = 0,0207). Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum OS aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Auf Basis des signifikanten Interaktions-p-Wertes (p = 0,0157) in der durchgeführten Subgruppenanalyse im direkten Vergleich sowie der damit verbundenen medizinischen Rationale ist der Behandlungseffekt in Bezug auf das OS hinsichtlich des Merkmals „Tumorlast“ zu differenzieren. Während sich in der Subgruppe der Patienten mit einer hohen Tumorlast kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, ergab sich in der Subgruppe der Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + NSAA + ADT (HR = 0,30 (95 %-KI [0,12; 0,71]), p = 0,0041). Das Risiko zu

versterben war zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts unter Enzalutamid + ADT um 70 % reduziert. In Übereinstimmung ergab sich auch im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Studien ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED eine Reduktion der Sterbewahrscheinlichkeit um 56 % für diese Subgruppe (HR = 0,44 (95 %-KI [0,23; 0,84]), p = 0,0132).

Die Daten zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ARCHES besitzen zum vorliegenden Datenschnitt vom 14.10.2018 noch keine Aussagekraft, da zur gegenwärtigen finalen Analyse des rPFS bisher nur 12 Todesfälle (7 Patienten bzw. 3,6 % unter Enzalutamid + ADT vs. 5 Patienten bzw. 2,9 % unter Placebo + ADT) in der Population mit niedriger Tumorlast aufgetreten sind. Zu der gleichen Einschätzung gelangt auch die EMA im Rahmen des *Scientific Advice*: *„[…] The number of death events at this point in the trial will be low and is not expected to be adequate to demonstrate a statistically significant survival benefit. […]“*.

Folglich ergibt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Mortalität für die mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität: erheblicher Zusatznutzen

In der Nutzenkategorie Morbidität können zum Datenschnitt vom 14.10.2018 (ARCHES) bzw. Datenschnitt vom 28.02.2019 (ENZAMET) folgende positive Effekte zugunsten von Enzalutamid festgestellt werden:

- Direkte Evidenz:
  - Senkung des Risikos für eine radiographische Progression um 54 %;
  - Senkung des Risikos für eine klinische Progression um 62 %;
  - Senkung des Risikos für eine symptomatische Progression um 43 %;
  - Senkung des Risikos für eine PSA-Progression um 60 %;
  - Verbesserung des Erreichens einer nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml um 36 %;
  - eine um 64 % reduzierte Wahrscheinlichkeit im Untersuchungszeitraum eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen.
- Indirekte Evidenz:
  - Senkung des Risikos für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz um 56 %;

Unter Berücksichtigung der besseren Tumorkontrolle unter Enzalutamid lässt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für alle mHSPC-Patienten ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: kein Zusatznutzen

Innerhalb der Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich nur vereinzelte signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, welche nicht konsistent in beiden Auswertungen (Ereigniszeitanalyse bzw. MMRM-Modell) oder von keiner klinischen Relevanz waren.

Sicherheit: erheblicher Zusatznutzen

Insgesamt weisen die Auswertungen zur Sicherheit im direkten und adjustierten indirekten Vergleich nahezu ausschließlich gleichgerichtete positive Effekte zugunsten von Enzalutamid + ADT über alle erfassten Ereignisse hinweg auf. Ausnahmen stellen nur vereinzelte SOC/PT dar. Dies unterstreicht zum einen das etablierte Sicherheitsprofil von Enzalutamid und hebt zum anderen die statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Enzalutamid gegenüber Docetaxel in der Nutzendimension Sicherheit hervor.

Enzalutamid erweist sich unter anderem vorteilhaft in Bezug auf die Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z. B. Anämie, febrile Neutropenie), Erkrankungen des Nervensystems (u. a. periphere und periphere sensorische Neuropathie), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit) sowie auch Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (z. B. Alopezie), welche teils zusätzlich von schwerer und schwerwiegender Ausprägung sind.

Insbesondere ergibt sich die klinisch relevante Überlegenheit von Enzalutamid durch die Verminderung der besonders relevanten schweren (CTCAE ≥ 3) UE und SUE, welche sich im direkten und im adjustierten indirekten Vergleich gleichermaßen feststellen ließen. Es zeigen sich nicht nur deutliche, positive Effekte durch Enzalutamid für die Gesamtanzahl an schweren UE und SUE, sondern diese spiegeln sich ebenfalls auf Ebene der SOC und PT wider. Während sich die Vorteile unter Enzalutamid hinsichtlich der schweren UE auf die Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC), Untersuchungen (SOC) inkl. Neutrophilenzahl erniedrigt (PT), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) und Neutropenie (PT) beziehen, können die Vorteile hinsichtlich Infektionen und parasitärer Erkrankungen (SOC), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) inkl. der febrilen Neutropenie (PT) und Herzerkrankungen (SOC) in Bezug auf die schweren UE und SUE beobachtet werden. Weiterhin ist das Auftreten von schwerwiegenden allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) unter Enzalutamid relevant reduziert.

Der Vorteil von Enzalutamid in Bezug auf die SUE ist auch bei einer längeren Beobachtungsdauer über die Docetaxel-Behandlung hinaus nachweisbar. So zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil gegenüber Docetaxel auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse einschließlich der NSAA + ADT-Behandlung nach Ende der Docetaxel-Behandlung.

Insgesamt ist daher die sowohl in direkter als auch in indirekter Evidenz gezeigte deutliche Vermeidung von schweren UE und schwerwiegenden Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen sowie die nachgewiesenen Langzeitvorteile für die Patienten im vorliegenden palliativen Krankheitsstadium als **erheblicher therapierelevanter Nutzen** anzusehen.

Zusammenschau:

Die Zusammenschau des statistisch signifikant positiven Effektes bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast im Bereich der Mortalität sowie der statistisch signifikanten positiven Effekte bei allen mHSPC-Patienten im Bereich der Morbidität und Sicherheit, welche durch die direkte und indirekte Evidenz gestützt werden, ergibt sowohl für alle mHSPC-Patienten als auch für mHSPC-Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Enzalutamid + ADT im Vergleich zur konventionellen ADT bzw. MAB in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Predniso(lo)n.

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 Dossiers betrifft den medizinischen Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT im Vergleich zur konventionellen ADT, mit oder ohne einem NSAA (z. B. Bicalutamid, Flutamid), in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen [M1-Stadium]) bei der Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)
- Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)

- Symptomatisches progressionsfreies Überleben
- PSA progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml
- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie
- Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)
- Zeit bis zur Kastrationsresistenz
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-P
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE; inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- UE von besonderem Interesse (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)
- UE nach System Organ Class (SOC) und *Preferred Term* (PT) (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)
- Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- Schwerwiegende UE (SUE; inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die einen direkten Vergleich gegenüber Docetaxel ermöglichte (Abschnitt 4.3.1.3). Unter Berücksichtigung der pivotalen zulassungsbegründenden Studie ARCHES sowie weiterer Studien wurde zudem ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (Abschnitt 4.3.2.1) durchgeführt. Die Darstellung der Endpunkte erfolgte in Abhängigkeit der verfügbaren Daten in den jeweiligen Einzelstudien.

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.

Gemäß der zu beantwortenden Fragestellung wurden relevante Studien wie folgt identifiziert:

1) Identifizierung von direkt vergleichenden Studien gegenüber einer konventionellen ADT, mit oder ohne einem NSAA, in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon.

2) Ergänzend erfolgt eine Suche nach möglichen indirekten Vergleichen mit der pivotalen, zulassungsbegründenden Studie ARCHES über einen aus 1) zu identifizierenden gemeinsamen Brückenkomparator.

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC.
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + konventionelle ADT[a]
E4	Vergleichstherapie	Konventionelle ADT[a], mit oder ohne einem NSAA, in Kombination mit Docetaxel, mit oder ohne Prednison oder Prednisolon
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; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)		

Im Rahmen der systematischen Recherche konnte insgesamt eine direkt vergleichende Studie (ENZAMET) gegenüber einer konventionellen ADT in Kombination mit einem NSAA im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden. Die Studie ENZAMET ermöglichte über die Selektion des spezifischen Patientenkollektivs einen direkten Vergleich gegenüber Docetaxel und bildet die ZVT adäquat ab.

Zusätzlich wurde noch eine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen zulassungsbegründenden Studie ARCHES gegenüber der konventionellen ADT, mit oder ohne NSAA, in Kombination mit Docetaxel, mit oder ohne Prednison oder Prednisolon, durchgeführt.

Systematische Studiensuche für den indirekten Vergleich

Für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid wurde analog der Suche nach direkten Vergleichen gegenüber einer konventionellen ADT, mit oder ohne einem NSAA, in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon in einem ersten Schritt nach Studien im Anwendungsgebiet ohne die Einschränkung auf eine mögliche Vergleichstherapie gesucht. Dies sollte sicherstellen, einen gemeinsamen möglichen Brückenkomparator für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid sowie die Vergleichstherapie zu identifizieren.

Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC.
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + konventionelle ADT[a]
E4	Vergleichstherapie	Jeglicher Kontrollarm
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation 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 (*Randomized Controlled Trial*)		

Im Rahmen der systematischen Suche für das zu bewertende Arzneimittel konnten insgesamt zwei direkt vergleichende Studien identifiziert werden. Die Studie ENZAMET, welche bei Selektion der Patienten ohne begleitende Docetaxel-Gabe, einen Vergleich gegenüber einem NSAA + ADT ermöglicht sowie eine direkt vergleichende Studie gegenüber einer alleinigen konventionellen ADT (ARCHES).

Da für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet nur zwei direkt vergleichende Studien gegenüber einer ADT, mit oder ohne einem NSAA, identifiziert werden konnten, kann nur dieser Kontrollarm als möglicher Brückenkomparator für den indirekten Vergleich infrage kommen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für relevante Studien zu einer ADT, mit oder ohne einem NSAA, gegenüber der ZVT einer konventionellen ADT, mit oder ohne einem NSAA, in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon sind in Tabelle 4-12 dargestellt.

Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für Docetaxel gegenüber dem Brückenkomparator

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC.
E3	Intervention	Konventionelle ADT[a], mit oder ohne einem NSAA, in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon
E4	Vergleichstherapie	Konventionelle ADT, mit oder ohne einem NSAA[b]
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation 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

b: mögliche Brückenkomparatoren auf Basis der Suche zum zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; ADT: Androgendeprivationstherapie; E: Einschlusskriterium; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)

Studientyp (Design):

Für die hier untersuchte Indikation und Vergleichsintervention sind randomisierte, kontrollierte Studien (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 mHSPC. (1) Die Patientenpopulation gemäß Indikation entspricht der vorliegenden Fragestellung.

Intervention:

Enzalutamid wird gemäß Zulassung als orale Therapie in einer Dosierung von 160 mg täglich und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. (1) Die bestehende konventionelle ADT 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 die konventionelle ADT, mit oder ohne einem NSAA, in Kombination mit Docetaxel, mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen [M1-Stadium]), herangezogen.

Die konventionelle ADT kann eine operative Kastration oder eine medikamentöse Kastration mittels LHRH-Analoga umfassen.

Eine detaillierte Herleitung der ZVT findet sich im zugehörigen Modul 3A diesen Dossiers.

Endpunkte:

Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte bewertet, sofern sie in den jeweiligen Einzelstudien erhoben wurden:

Mortalität

- OS

Morbidität

- rPFS
- cPFS
- Symptomatisches progressionsfreies Überleben

- PSA progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml
- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie
- SSE
- Zeit bis zur Kastrationsresistenz
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-P
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25

Sicherheit

- UE (inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- UE von besonderem Interesse (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)
- UE nach SOC und PT (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)
- Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- SUE (inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

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

Vollpublikation verfügbar:

Als Vollpublikation gelten Studienberichte, Vollpublikationen 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 01.04.2021 in *MEDLINE*®, der *Cochrane*-, und der *Embase*®- (inklusive *Embase*®*-Alert*-) Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität wurde in den drei Datenbanken jeweils eine systematische Suche nach RCT zu Enzalutamid durchgeführt und mit einschlägigen Suchbegriffen auf das Indikationsgebiet eingegrenzt.

Die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich erfolgte analog der Suche nach RCTs für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die Vergleichstherapie nach dem möglichen Brückenkomparator. Die Suchen für die indirekten Vergleiche wurden am 01.04.2021 durchgeführt.

Es erfolgte keine zeitliche Einschränkung bei der Suche in der *Cochrane*-Datenbank. Die *MEDLINE*®-Datenbank wurde von 1950 bis 01.04.2021 durchsucht und die *Embase*®-Datenbank von 1947 bis 01.04.2021.

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, http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/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* (*https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx*) 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 jeweilige Intervention herangezogen:

- Enzalutamid: („Enzalutamide“, „Enzalutamid“, „MDV3100“, „MDV-3100“, „MDV 3100“, „Xtandi“)
- Docetaxel: („Docetaxel“, „Taxotere“, „taxoltere metro“, „lit976“, „Docefrez“, „docetaxol“, „dexotel“, „daxotel“, „oncodocel“, „ANX-514“, „RP-56976“, „RP56976“, „NSC-628503“, „NSC628503“)

Weiterhin erfolgte eine Einschränkung nach „*Prostate Cancer*“, „*Prostatic Neoplasm*“, „*Prostate Carcinoma*“, „*Prostate tumor*“ und „*Prostate adenocarcinoma*“. Es wurden keine zeitlichen Einschränkungen der Suchen vorgenommen. Die Registerrecherche wurde in allen Studienregistern am 01.04.2021 Zudem wurde firmenintern nach abgeschlossenen, laufenden sowie ggf. abgebrochenen Studien recherchiert.

Entsprechend der Anforderung der Modulvorlage wurde ebenso am 01.04.2021 eine Suche der bereits identifizierten und relevanten Studien im *Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency* (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website 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 Website 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.

Die Suche auf der Website 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 Website 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.

[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

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 Website 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 bzw. Docetaxel), dem Handelsnamen (Xtandi bzw. Taxotere) des jeweiligen Wirkstoffes sowie nach den in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten relevanten Studien gesucht. Ergänzend wurde neben der Studienbezeichnung noch eine Suche auf der Webseite des G-BA für die jeweils identifizierte Registernummer vorgenommen:

Enzalutamid:

- ARCHES, 9785-CL-0335, NCT02677896, EUCTR2015-003869-28, DRKS00010483
- China ARCHES, 9785-CL-0336, NCT04076059
- ENZAMET, ANZUP 1304, NCT02446405, EUCTR2014-003190-42, ACTRN12614000110684

Docetaxel:

- STAMPEDE, NCT00268476, EUCTR2004-000193-31, ISRCTN78818544
- CHAARTED, NCT00309985

Alle ausgewiesenen Treffer wurden 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 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. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde 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. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde 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 (16) und der Verfahrensordnung (17) 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 bzw. relevanten Patientenpopulation, 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. (18)

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 werden die randomisierten und kontrollierten Studien ARCHES und ENZAMET zu Enzalutamid sowie die für den indirekten Vergleich identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (STAMPEDE [Studienarm C vs. Studienarm A], CHAARTED) zu Docetaxel herangezogen. Auf Basis der Angaben im Studienbericht bzw. Vollpublikationen 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, die Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3.1.3 bzw. für den indirekten Vergleich im Abschnitt 4.3.2.1 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 wurde die krankheitsspezifische Therapie sowie Begleitmedikation in den eingeschlossenen Studien dargestellt. In Abhängigkeit der Durchführung eines direkten oder eines indirekten Vergleichs erfolgte die Darstellung in Abschnitt 4.3.1.2 bzw. Abschnitt 4.3.2.1.2.

Die jeweilige Studienpopulation wird durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, die verfügbaren demografischen Daten (Alter, Region, *Gleason-Score* bei Diagnose, *ECOG Performance-Status*, Tumorlast und weitere) sowie durch die Behandlungscharakteristika (Intervention/Vergleichstherapie + Begleittherapie) beschrieben. Die Studienpopulation sowie die Behandlungsgruppen wurden deskriptiv verglichen. Eine tabellarische Übersicht zu den einzelnen demographischen Charakteristika für die in den direkten Vergleich eingehende Studie ENZAMET findet sich in Tabelle 4-13 sowie für die Studien im Rahmen des indirekten Vergleichs in Tabelle 4-14.

Tabelle 4-13: Patientencharakteristika der Studie ENZAMET im Rahmen des direkten Vergleichs

Patientencharakteristika	**Statistische Maße** **Studie ENZAMET** **(mITT-Population)**
Demographische Charakteristika	
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn	n (%) Status 0 Status 1 Status 2
Region	n (%) 1. Nordamerika 2. Europa 3. Rest der Welt
Gleason-Score bei Diagnose	n (%) < 8 ≥ 8
Tumorlast	n (%) 1. niedrig 2. hoch
Medizinische Vorgeschichte	
Vorherige Therapie mit einer ADT	n (%) keine ≤ 3 Monate > 3 Monate
Dauer der vorliegenden Prostatakarzinom-Erkrankung (Monate)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (Monate)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Lokalisation der Fernmetastase, basierend auf ICR	n (%) 1. Knochen 2. Weichteilgewebe 3. Knochen und Weichteilgewebe

Patientencharakteristika	**Statistische Maße** **Studie ENZAMET** **(mITT-Population)**
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)	
Ort der Fernmetastase, basierend auf ICR	n (%) 1. Knochen 2. Lunge 3. Pleura 4. Leber 5. Nebenniere 6. Sonstige
Gesamtzahl an Knochenmetastasen, basierend auf ICR	n (%) 1. keine 2. 1 bis 3 3. ≥ 4
Vorherige Bestrahlung	n (%)
Vorherige Operation	n (%)
Vorherige Operationen / Prozeduren	n (%) 1. radikale Prostatektomie 2. bilaterale Orchiektomie 3. transurethrale Resektion der Prostata 4. Biopsie 5. Sonstiges
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ICR: *Independent Central Review*; mITT: Modifizierte ITT (*modified* ITT); n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)	

Tabelle 4-14: Patientencharakteristika der Studien, welche in den indirekten Vergleich eingehen

Patienten-charakteristika	**Statistische Maße Studie ARCHES (mITT-Population)**	**Statistische Maße Studie ENZAMET (mITT-Population)**	**Statistische Maße Studie CHAARTED (ITT-Population)**	**Statistische Maße Studie STAMPEDE (M1-Population)**
Demographische Charakteristika				
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Median Minimum Maximum	Median (IQR) Altersgruppe: < 65 Jahre 65–< 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Herkunft	n (%) 1. kaukasisch 2. schwarz / afroamerikanisch 3. asiatisch 4. andere 5. fehlend	–	n (%) 1. kaukasisch 2. schwarz 3. andere 4. unbekannt	–
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn	n (%) Status 0 Status 1	n (%) Status 0 Status 1 Status 2	n (%) Status 0 Status 1 Status 2	n (%) Status 0 Status 1-2
Region	n (%) 1. Nordamerika 2. Europa 3. Rest der Welt	n (%) 1. Nordamerika 2. Europa 3. Rest der Welt	–	–

Patienten-charakteristika	**Statistische Maße Studie ARCHES (mITT-Population)**	**Statistische Maße Studie ENZAMET (mITT-Population)**	**Statistische Maße Studie CHAARTED (ITT-Population)**	**Statistische Maße Studie STAMPEDE (M1-Population)**
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)				
Gleason-Score bei Diagnose	n (%) < 8 ≥ 8	n (%) < 8 ≥ 8	n (%) 4–6 7 8–10 unbekannt	n (%) ≤ 7 ≥ 8 unbekannt
Tumorlast	n (%) 1. niedrig 2. hoch	n (%) 1. niedrig 2. hoch	n (%) 1. niedrig 2. hoch	n (%) 1. niedrig 2. hoch 3. unbekannt
Karnofsky-Score	–	–	–	–
Prognostische Risikogruppen nach Glass	–	–	–	–
PSA (ng/ml)	–	–	Median (Min–Max)	Median (IQR)

Patienten-charakteristika	Statistische Maße Studie ARCHES (mITT-Population)	Statistische Maße Studie ENZAMET (mITT-Population)	Statistische Maße Studie CHAARTED (ITT-Population)	Statistische Maße Studie STAMPEDE (M1-Population)
Medizinische Vorgeschichte				
Vorherige Therapie mit Docetaxel	n (%) 1. keine 2. 1 bis 5 Zyklen 3. 6 Zyklen	–	–	–
Vorherige Therapie mit einer ADT	n (%) keine ≤ 3 Monate > 3 Monate	n (%) keine ≤ 3 Monate > 3 Monate	–	–
Dauer der vorliegenden Prostatakarzinom-Erkrankung (Monate / Tage)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	–	Median (IQR)
Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (Monate)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	–	–
Lokalisation der Fernmetastase, basierend auf ICR	n (%) 1. Knochen 2. Weichteilgewebe 3. Knochen und Weichgewebe	n (%) 1. Knochen 2. Weichteilgewebe 3. Knochen und Weichteilgewebe	–	–

Patienten-charakteristika	Statistische Maße Studie ARCHES (mITT-Population)	Statistische Maße Studie ENZAMET (mITT-Population)	Statistische Maße Studie CHAARTED (ITT-Population)	Statistische Maße Studie STAMPEDE (M1-Population)
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)				
Ort der Fernmetastase				n (%) 1. Knochen 2. Leber 3. Lunge 4. Lymphknoten (nicht-regional) 5. Sonstige
Gesamtzahl an Knochen-metastasen, basierend auf ICR	n (%) 1. eine 2. 2 bis 4 3. 5 bis 9 4. 10 bis 19 5. ≥ 20	n (%) 1. keine 2. 1 bis 3 3. ≥ 4	–	–
Vorherige Bestrahlung	n (%)	n (%)	–	–
Bestrahlte Regionen	n (%) 1. Knochen 2. Lymphknoten 3. Prostata 4. Knochenmark 5. andere	–	–	–
Vorherige Operation	n (%)	n (%)	–	–

Patienten-charakteristika	Statistische Maße Studie ARCHES (mITT-Population)	Statistische Maße Studie ENZAMET (mITT-Population)	Statistische Maße Studie CHAARTED (ITT-Population)	Statistische Maße Studie STAMPEDE (M1-Population)
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)				
Vorherige Operationen / Prozeduren	n (%) 1. radikale Prostatektomie 2. bilaterale Orchiektomie 3. transurethrale Resektion der Prostata 4. Kryoablation 5. Beckenlymph-knotendissektion 6. Sonstiges	n (%) 1. radikale Prostatektomie 2. bilaterale Orchiektomie 3. transurethrale Resektion der Prostata 4. Biopsie 5. Sonstiges	–	–
Vorliegen von Metastasen nach Behandlung der lokalen Erkrankung	–	–	–	–
Vorliegen von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose	–	–	–	–
Viszerale Metastasen	–	–	n (%)	–
Vier oder mehr Knochenmetastasen, mit einer oder mehreren außerhalb des Beckens oder der Wirbelsäule	–	–	–	–
Vorherige Therapie gegen eine Prostatakarzinom-Erkrankung	–	–	n (%) 1. keine lokale Therapie 2. primäre Bestrahlung 3. Prostatektomie 4. fehlend	–

Patienten-charakteristika	Statistische Maße Studie ARCHES (mITT-Population)	Statistische Maße Studie ENZAMET (mITT-Population)	Statistische Maße Studie CHAARTED (ITT-Population)	Statistische Maße Studie STAMPEDE (M1-Population)
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)				
ADT im adjuvanten Stadium	–	–	n (%)	–
Zeit von Beginn der ADT bis zur Randomisierung (Monate)	–	–	Median (Min–Max)	–
Keine ADT vor Randomisierung	–	–	n (%)	–
Regionaler Lymphknotenstatus	–	–	–	n (%) 1. N0 2. N+ 3. NX 4. unbekannt
Primäres Tumorstadium	–	–	–	n (%) 1. ≤ T2 2. T3 3. T4 4. TX

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ICR: *Independent Central Review*; IQR: Interquartilsabstand; ITT: *Intention-to-Treat*; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon; Max.: Maximum; Min.: Minimum; mITT: Modifizierte ITT (*modified* ITT); n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Alle patientenrelevanten Endpunkte wurden, sofern möglich, auf Basis einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet, um für die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zu adjustieren. Für die Studie ENZAMET war dies im Rahmen des direkten und indirekten Vergleichs hinsichtlich der Sicherheitsauswertungen lediglich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse möglich, da für diese jeweils das Start- und Enddatum des jeweiligen Ereignisses erfasst wurde. Für die übrigen Sicherheitsauswertungen zur Studie ENZAMET wurden folglich zum Ausgleich der Beobachtungsunterschiede Expositionszeit-adjustierte Analysen herangezogen. Diese berücksichtigten alle bis zum Datenschnitt aufgetretenen Ereignisse.

Für die Mortalitäts-, Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte bildete in den Studien ARCHES und ENZAMET die (m)ITT-Population die Grundlage, sowie die (m)*Safety*-Population für die Sicherheitsendpunkte. Die verschiedenen Populationen sind für die jeweiligen Studien im Abschnitt 4.3.1.2 bzw. Abschnitt 4.3.2.1.2 noch einmal detailliert beschrieben.

Basierend auf den vorgenommenen Einschränkungen zur Selektion der für das Dossier relevanten Patientenpopulation (Patienten mit bestätigter Metastasierung in der Studie ARCHES [indirekter Vergleich], Patienten mit und ohne begleitende Docetaxel-Behandlung ab Randomisierung [direkter Vergleich] bzw. Patienten ohne begleitende Docetaxel-Behandlung [indirekter Vergleich] in der Studie ENZAMET), ist die Anzahl an Patienten in der mITT-Population einschließlich der zugehörigen Ergebnisse nicht identisch zu den in den Primärpublikationen zugrundeliegenden Auswertungspopulationen von Armstrong et al. 2019 (ARCHES) sowie Davis et al. 2020 (ENZAMET). (19, 20)

Time-to-Event-Variablen 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 für die Hauptanalysen auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell

- Stratifizierungsfaktoren Studie-ARCHES: Tumorlast (niedrig vs. hoch) und vorherige Docetaxel-Behandlung (ja vs. nein)

- Stratifizierungsfaktoren Studie-ENZAMET: Tumorlast (niedrig vs. hoch), Gebrauch einer antiresorptiven Therapie (ja vs. nein), Komorbiditäten entsprechend der *Adult Comorbidity Evaluation*-27 (0–1 vs. 2–3) und Region (Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika)

mit der Behandlung als einziger Kovariate. Der zugehörige p-Wert basiert auf einem stratifizierten *log-rank* Test.

Für kontinuierliche Variablen wurden LS-MD mittels eines MMRM berechnet. Das Modell beinhaltet als fixe Effekte den Behandlungsarm, den Zeitpunkt (die Visite als kategorische Variable), den *Baseline*-Wert (kontinuierlich) und die jeweiligen Stratifizierungsfaktoren sowie die Zeit zur Behandlung und Zeit nach *Baseline*-Wert als Interaktionsterm. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Für die Studie ENZAMET wurden im Rahmen des direkten Vergleichs alle Visiten bis einschließlich Woche 216 im MMRM-Modell berücksichtigt. Falls aufgrund geringer werdender Patientenzahlen das MMRM-Modell nur zu einer früheren Woche noch zuverlässige Ergebnisse schätzte, wurde die spätmöglichste Visite, welche noch zuverlässige Ergebnisse schätzte, für die jeweilige Auswertung herangezogen. Dementsprechend beinhaltet das MMRM-Modell zur Studie ENZAMET in Abhängigkeit der jeweiligen Dimension der Fragebögen eine kleinere Anzahl an Visiten, welches jedoch insbesondere im Rahmen der Subgruppenanalysen zu beobachten war. Im Rahmen des indirekten Vergleichs gingen auf Basis der verfügbaren Daten in den Vergleichstudien alle Visiten bis einschließlich Woche 49 (Studie ARCHES) bzw. Woche 48 (Studie ENZAMET) in das MMRM-Modell ein. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde als klinisch relevant eingestuft, sofern das Konfidenzintervall vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von ± 0,2 lag. (16)

Für Expositionszeit-adjustierte Analysen wurde das *Incidence Rate Ratio* inklusive des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls und des p-Wertes dargestellt. Die Berechnung beruhte auf einem negativen Binomialmodell mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, dem Behandlungsarm als kategorische unabhängige Variable und dem natürlichen Logarithmus der *Treatment-emergent*-Periode (in Patientenjahren) als Ausgleichsvariable. In Fällen, in denen kein Patient mindestens zwei unerwünschte Ereignisse aufwies, wurde die Expositionszeit-adjustierte Analyse auf Basis eines Poisson-Modells berechnet, um Konvergenzprobleme zu verhindern. Das Poisson-Modell schloss die Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, die Behandlung als kategorische unabhängige Variable und den natürlichen Logarithmus der *Treatment-emergent*-Periode (in Patientenjahren) als Ausgleichsvariable ein.

Nachfolgende patientenrelevante Endpunkte werden im vorliegenden Anwendungsgebiet A *„Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC“* dargestellt. Zu berücksichtigen ist, dass die Berechnung der jeweiligen Endpunkte nicht im Rahmen aller durchgeführten Vergleiche (direkter und indirekter Vergleich) möglich ist:

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

- OS

Morbidität

- rPFS
- cPFS
- Symptomatisches progressionsfreies Überleben
- PSA progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml
- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie
- SSE
- Zeit bis zur Kastrationsresistenz
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-P
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25

Sicherheit

- UE (inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- UE von besonderem Interesse (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)
- UE nach SOC und PT (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)

- Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- SUE (inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

Für die Vergleichsstudien im indirekten Vergleich lagen keine unerwünschten Ereignisse unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression vor. Folglich können keine progressionsbereinigten Auswertungen im adjustierten indirekten Vergleich dargestellt werden. Weiterhin fehlen ebenso Angaben in den Fremdstudien zu den Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben in den Studien **ENZAMET, ARCHES, STAMPEDE und CHAARTED** war jeweils definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund.

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben ist aufgrund seiner klaren Definition 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

Progressionsfreies Überleben

Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)

Operationalisierung

Das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) wurde in der Studie **ENZAMET** *post-hoc* definiert als radiographische Krankheitsprogression bestätigt anhand einer Bildgebung (nach RECIST Version 1.1 für Weichteilerkrankungen oder PCWG2 für Knochenmetastasen).

Bildgebungen (mittels Computertomographie [CT] / Magnetresonanztomographie [MRT] des Abdomens und Beckens, Röntgen-Thorax oder CT des Thorax, Ganzkörper-Knochenszintigraphie) fanden innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung sowie zum Zeitpunkt der Progression (PSA und klinische Progression) sowie am Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als einer Progression statt.

Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)

Operationalisierung

Das klinische progressionsfreie Überleben war in der Studie **ENZAMET** *post-hoc* definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur klinischen Progression oder des Todes aus jeglichem Grund (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat). Patienten, die bis zum Zeitpunkt der letzten bekannten Nachbeobachtung (*Follow-Up*) keine klinische Progression aufwiesen, wurden zensiert.

Die klinische Progression wird durch die Entwicklung von Symptomen, die auf das Fortschreiten der Krebserkrankung zurückzuführen sind oder die Initiierung einer anderen Tumortherapie für das Prostatakarzinom definiert.

Ergänzend wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse der Endpunkt entsprechend der Definition im Studienbericht einschließlich dem Nachweis einer Progression auf Basis bildgebender Verfahren (PCWG2-Kriterien für Knochenmetastasen und RECIST-Kriterien Version 1.1 für Weichteilmetastasen) berechnet.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens ist auch bei der Beurteilung ohne bildgebende Verfahren gegeben, da die Krankheitsprogression mit einem für den Patienten direkt spürbaren Ereignis verbunden ist. Das PFS wird von der EMA als patientenrelevantes Ereignis angesehen: *„Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient“* (21) und von anderen Behörden ebenfalls als valider Endpunkt bewertet. (22)

Das progressionsfreie Überleben ist ein aussagekräftiger und relevanter Endpunkt, da ein Progress, je nach Tumorentität und Krankheitsstadium häufig Monate bis Jahre auftritt bevor das Überleben gemessen werden kann. Das PFS ist somit ein früher Indikator für das Ansprechen des Patienten auf eine Therapie und wird zudem nicht durch den Effekt möglicher Folgetherapien beeinflusst. Aufgrund seiner Definition kommt es zu häufigerem und früherem Auftreten von Ereignissen im Vergleich zum Gesamtüberleben und lässt sich daher bereits bei kleineren Patientenpopulationen und kürzerer Studiendauer bestimmen.

Das progressionsfreie Überleben ist somit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Die aktuelle Version der EMA *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man* (21) sieht als akzeptable primäre Endpunkte die Heilungsrate, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben vor.

Symptomatisches progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das symptomatische progressionsfreie Überleben wurde in der Studie **ENZAMET** *post-hoc* definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Entwicklung von Symptomen, die auf das Fortschreiten der Krebserkrankung zurückzuführen sind, oder den Tod jeglicher Ursache (je nachdem was zuerst eintrat). Patienten, die bis zum Zeitpunkt der letzten bekannten Nachbeobachtung (*Follow-Up*) keine symptomatische Progression aufwiesen, wurden zensiert.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt symptomatisches progressionsfreies Überleben ist durch die Erfassung von ausschließlich direkt durch den Patienten spürbaren Symptomen im Zusammenhang mit der Krankheitsprogression von uneingeschränkter Patientenrelevanz.

PSA-Wert

PSA progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das PSA progressionsfreie Überleben war in der Studie **ENZAMET** definiert als das Intervall vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Nachweises einer PSA-Progression, einer klinischen Progression oder des Todes aus jeglichem Grund (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) oder bis zum Zeitpunkt des letzten PSA-Tests ohne PSA-Progression (an diesem Zeitpunkt wurde der Patient zensiert). Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus mehreren Einzelbestandteilen, welche im Endpunktkapitel gesondert ausgewiesen werden.

Eine PSA-Progression war dabei definiert als ein Anstieg von ≥ 25 % und ein absoluter Anstieg von ≥ 2 ng/mL über den Tiefpunkt (d. h. den niedrigsten gemessenen PSA-Wert nach *Baseline* oder zu *Baseline*), der durch einen zweiten aufeinanderfolgenden Wert mindestens drei Wochen später bestätigt werden musste.

Die klinische Progression wird durch eine radiographische Krankheitsprogression, bestätigt anhand einer Bildgebung (nach RECIST Version 1.1 für Weichteilerkrankungen oder PCWG2 für Knochenmetastasen), die Entwicklung von Symptomen, die auf das Fortschreiten der Krebserkrankung zurückzuführen sind, oder die Initiierung einer anderen Tumortherapie für Prostatakarzinom definiert.

Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml

Operationalisierung

In der Studie **ENZAMET** war die Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes *post-hoc* definiert als die Zeit von der Randomisierung der Patienten mit einem nachweisbaren (≥ 0,2 ng/mL) PSA-Wert zu *Baseline* bis zur nicht Nachweisbarkeit (< 0,2 ng/mL) unter der Behandlung. Es wurden nur Ergebnisse von PSA-Proben berücksichtigt, die vor Beginn jeglicher neuen Prostatakarzinomtherapie entnommen wurden. Patienten mit einem nachweisbaren PSA-Wert wurden zum Zeitpunkt der letzten PSA-Probe zensiert. Bei Patienten mit einem nicht nachweisbaren PSA-Wert zu Studienbeginn und bei Patienten ohne PSA-

Erhebung nach Studienbeginn, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Patientenrelevanz

Der PSA-Wert ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom und gilt als Hinweis auf krankhafte (gut- oder bösartige) Veränderungen der Prostata. (23, 24) Auch wenn ein Karzinom bei jedem PSA-Wert – ebenfalls bei normalen Werten – vorliegen kann, besitzt der PSA-Wert klinische Relevanz für die Beurteilung von Therapieansprechen bzw. Therapieerfolg bei bestehendem Prostatakarzinom. (11) Bei mHSPC-Patienten konnte nachgewiesen werden, dass ein signifikantes PSA-Ansprechen sowie auch die Zeit bis zur PSA-Progression (rPFS [Kendall's tau = 0,9211]; OS [Kendall's tau = 0,666]) eine starke Korrelation zum rPFS und OS aufweist. So zeigten Patienten mit einem 90 %igen PSA-Ansprechen im Vergleich zu den Patienten ohne Ansprechen in Abhängigkeit von der Behandlung ein um 72–89 % reduziertes Mortalitätsrisiko. (25) Positive Korrelationen zwischen dem PSA-Ansprechen und dem Gesamtüberleben konnten darüber hinaus auch im kastrationsresistenten Krankheitsstadium nachgewiesen werden. (26, 27) Folglich ist die Beurteilung einer PSA-Progression als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

Operationalisierung

Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie war in der Studie **ENZAMET** *post-hoc* definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Verabreichung der ersten Dosis der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie.

Patientenrelevanz

Ein Wechsel von der bestehenden Therapie auf eine neue antineoplastische Therapie geht in den meisten Fällen mit einem Therapieversagen aufgrund einer Krankheitsprogression einher. Wie bereits den vorhergehenden Beschreibungen zur Patientenrelevanz der Endpunkte entnommen werden kann, bedeutet das Einsetzen einer Krankheitsprogression eine deutliche Verschlechterung des Krankheitszustandes sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten aufgrund der Verschlechterung der Symptomatik und einer möglichen Metastasierung und deren Folgekomplikationen. Das Hinauszögern der Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie ist somit aufgrund der Korrelation zur Progression der Erkrankung sowie dem damit einhergehenden Therapieversagen von Patientenrelevanz.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Operationalisierung

Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war in der Studie **ENZAMET** *post-hoc* definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms.

Patientenrelevanz

Die Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie steht im direkten Zusammenhang mit der Krankheitsprogression und den damit 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. (28)

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

Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)

Operationalisierung

Der kombinierte Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ wurde in den Studien **ARCHES** und **STAMPEDE** als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis, welches eine klinische oder pathologische Fraktur, eine Rückenmarkkompression, eine palliative Bestrahlung am Knochen oder ein chirurgischer Eingriff am Knochen sein konnte, definiert.

Patientenrelevanz

Skelettbezogene Komplikationen tragen wesentlich zum Beschwerdebild der metastasierten Prostatakarzinom-Patienten bei und reduzieren dessen Lebensqualität massiv. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettbezogenen Komplikation bedeutet eine Verringerung der Morbidität und ist deshalb als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Dies entspricht ebenso der Einschätzung des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertungen zu Enzalutamid (Vorgangsnummer 2015-01-01-D-146) und Abirateronacetat (Vorgangsnummer 2017-12-15-D-337). (29, 30)

Zeit bis zur Kastrationsresistenz

Operationalisierung

Die Zeit bis zur Kastrationsresistenz war in der Studie **ARCHES** definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten kastrationsresistenten Ereignis, welches wie folgt definiert war:

- das Auftreten einer radiographischen Krankheitsprogression, gemäß unabhängigem zentralen Review, oder
- eine PSA-Progression oder
- ein SSE

mit Testosteronwerten auf Kastrationsniveau (< 50 ng/dL).

Da der Testosteronwert zu *Baseline* nicht berichtet wurde, wurde ein Testosteronspiegel von < 50 ng/dL bis zur ersten Messung nach *Baseline* angenommen. Die letzte Messung des Testosteronwertes vor oder zum Zeitpunkt einer radiographischen Krankheitsprogression, gemäß unabhängigen Review, PSA-Progression oder eines skelettalen Ereignisses wurde zur Festlegung eines kastrationsresistenten Ereignisses herangezogen. Bei Patienten ohne dokumentiertes kastrationsresistentes Ereignis, wurde die Zeit bis zur Kastrationsresistenz auf das aktuellste Datum der letzten radiographischen Messung, der letzten PSA-Probe vor dem Start jeglicher neuen Prostatakarzinomtherapie und vor zwei oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten PSA-Messungen (sofern zutreffend) oder das Datum der letzten Visite zensiert.

In der Studie **CHAARTED** war die Zeit bis zur Kastrationsresistenz definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ereignis der klinischen oder serologischen Progression bei einem Testosteronspiegel von < 50 ng/dL oder Tod jeglicher Ursache.

Eine serologische Progression war definiert als ein Anstieg des PSA-Wertes um mehr als 50 % über dem Nadir an zwei aufeinanderfolgenden Messungen nach Beginn der ADT. Die Messungen mussten dabei mindestens zwei Wochen auseinander liegen. Der Zeitpunkt des ersten gemessenen Anstiegs um mehr als 50 % über dem Nadir galt als Zeitpunkt der Progression. Wenn der Nadirspiegel weniger als 2 ng/ml betrug, war eine minimale Erhöhung von mehr als 2 ng/ml erforderlich.

Angaben zur klinischen Progression können dem Endpunkt cPFS entnommen werden.

Patientenrelevanz

Besonders bedeutsam ist im Stadium des mHSPC die Verhinderung der Progression der Erkrankung, welche die Entwicklung einer Kastrationsresistenz bedeutet und im metastasierten Krankheitsstadium mit einer schlechteren Prognose bzw. mit deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität assoziiert ist sowie mit Morbiditäts-bezogenen Komplikationen und hoher Mortalitätsrate einhergeht und in der Folge weitere Behandlungen erforderlich macht. (31-33)

Folglich ist die Zeit bis zum Eintreten einer Kastrationsresistenz als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Zur Darstellung der Symptomatik wurde in der Studie **ENZAMET** und **STAMPEDE** der Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-PR25 herangezogen. Im Rahmen der Studie **ARCHES** wurde ausschließlich der prostatakarzinom-spezifische Fragebogen EORTC QLQ-PR25 zur Beurteilung verwendet.

Operationalisierung

Der generische Teil des Fragebogens (EORTC QLQ-C30) erfasst die Symptomatik einer „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Atemnot“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Durchfall“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ und besteht insgesamt aus 30 Fragen, die einer Globalskala (Werte 1–7), den fünf Multi-Item-Funktionsskalen sowie drei Symptomskalen und sechs einzelnen Items zugeordnet werden können (Werte 1–4). (34)

Die Einschätzungen der Patienten können generell mit Hilfe einer Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten angegeben werden, mit der Ausnahme der Globalskala, bei welcher mittels einer 7-Punkte-Skala (1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „exzellent“) der allgemeine Gesundheitszustand / die Lebensqualität eingeschätzt werden kann. Diese Punktzahlen werden mittels linearer Transformation in eine Skala überführt, die von 0–100 reicht. Während eine hohe Punktzahl im Fragebogen QLQ-C30 sowohl in der Globalskala als auch in den Funktionsskalen mit einer positiven Ausprägung behaftet ist, muss bei den Symptomskalen genau die umgekehrte Interpretationsweise angewendet werden. (34)

Innerhalb des vorliegenden Fragebogens EORTC QLQ-C30 wird laut Osoba et al. aus dem Jahr 1998 eine Veränderung von mindestens 10 Punkten auf der Skala 0–100 auf Patientenebene als klinisch relevant („*minimal clinically important difference“*) angesehen. Eine Differenz von 5 bis 10 Punkten wird aus Patientensicht als „gering“, von 10 bis 20 Punkten als „moderat“ und ab 20 Punkte als „sehr groß“ eingestuft. (35) Folglich wird für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 die akzeptierte MCID von 10 Punkten je Dimension für die Beurteilung herangezogen.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Symptomatik durch die betroffenen Patienten ist von hoher Bedeutung für die Bewertung eines neuen Arzneimittels, so auch insbesondere im Erkrankungsstadium des mHSPC. Da die Erkrankung in diesem Stadium nicht mehr kurativ behandelt werden kann, sind die Aufrechterhaltung des guten Gesundheitszustandes und die Hinauszögerung der Verschlechterung der Symptomatik wichtige Therapieziele.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25

Operationalisierung

Die Symptomatik wurde in der Studie **ENZAMET, STAMPEDE** und **ARCHES** mittels des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25, welcher dem krankheitsübergreifenden Fragebogen EORTC QLQ-C30 angegliedert ist und speziell der Erhebung bei Männern mit Prostatakarzinom dient, erhoben. Die Patienten schätzen selbst anhand von 25 *Items* ihre derzeitige Symptomatik und Schmerzzustand ein. Sie beantworten Fragen in Bezug auf die Blasenentleerung, Leichtigkeit und Häufigkeit der Blasenentleerung (Miktionsbeschwerden), sowie Beschwerden der Darmfunktion und anderen Problemen während der letzten Woche sowie darüber hinaus noch fünf Fragen hinsichtlich der Gewichtsabnahme bzw. -zunahme und dem sexuellen Interesse und vier Fragen zur sexuellen Aktivität innerhalb der letzten vier Wochen. Innerhalb jeder Dimension konnten die Patienten zwischen vier Antwortmöglichkeiten (*Likert*-Skala 1-4) wählen, welche den Intensitätsgrad erfasste (überhaupt nicht, ein wenig, ziemlich stark, sehr stark). (36, 37)

Die angegebenen Ergebnisse der einzelnen Fragen werden zur Auswertung jeweils mittels linearer Transformation in Werte von 0–100 überführt. Während eine hohe Punktzahl in den Funktionsskalen mit einer positiven Ausprägung behaftet ist, muss bei den Symptomskalen genau die umgekehrte Interpretationsweise angewendet werden. (34)

Der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-PR25 beinhaltet die Symptome „Miktionsbeschwerden“, „Darmfunktion“, „Nebenwirkung der Hormontherapie“ und „Inkontinenzhilfe“.

Für die Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 liegt keine validierte *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) in der Literatur vor. Aus diesem Grund wurde eine skalenindividuelle MCID auf Basis der Methode von 0,5 x Standardabweichung basierend auf den Daten der **ENZAMET**-Studie für den direkten Vergleich hergeleitet und für die Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen:

- Miktionsbeschwerden (8 items): MCID ≥ 7,85 Punkte
- Darmfunktion (4 items): MCID ≥ 3,91 Punkte
- Nebenwirkung der Hormontherapie (6 items): MCID ≥ 5,06 Punkte
- Inkontinenzhilfe (1 item): MCID ≥ 11,33 Punkte

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnten ausschließlich Auswertungen anhand eines MMRM-Modells berechnet werden, wodurch keine MCID für die Studien ARCHES und STAMPEDE berechnet werden konnten.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Symptomatik durch die betroffenen Patienten ist von hoher Bedeutung für die Bewertung eines neuen Arzneimittels, so auch insbesondere im Erkrankungsstadium des mHSPC. Da die Erkrankung in diesem Stadium nicht mehr kurativ, sondern nur erhaltend behandelt werden kann, sind die Aufrechterhaltung des guten Gesundheitszustandes und die Hinauszögerung der Verschlechterung der Symptomatik wichtige Therapieziele.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Bei dem *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* (EQ-5D-5L) handelt es sich um ein standardisiertes, krankheitsübergreifendes, patientenrelevantes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes, welches bereits mehrfach in Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurde. Das Messinstrument besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS; *Visual Analogue Scale*). Im ersten Teil beantworten die Patienten Fragen zu den fünf Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“, „leichtes Problem“, „moderates Problem“, „schwerwiegendes Problem“ „ernsthaftes Problem“) bewertet werden. Im zweiten Teil quantifizieren die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer VAS, welche von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand) reicht. (38)

Für die Studie **ENZAMET** wurde nur die EQ-5D VAS als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen. Für die EQ-5D VAS liegt eine MCID zur Einschätzung der klinischen Relevanz vor. Diese beträgt, je nach Verfahren (ankerbasiert bzw. distributionsbasiert), in der Validierungsstudie von Pickard et al. aus dem Jahr 2007 7 Millimeter (mm) oder 10 mm. (39) Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde einschließlich der MCIDs von 7 bzw. 10 mm in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren seitens des G-BA akzeptiert. (40, 41) Folglich wird die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS anhand beider MCIDs (7 und 10 mm) beurteilt und dargestellt.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Gesundheitszustandes mittels EQ-5D VAS ist seitens G-BA als patientenrelevant anerkannt. (30, 40)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie **ARCHES** und **CHAARTED** mittels des validierten, multidimensionalen Patientenfragebogen *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P) Version 4 erhoben. Das Messinstrument besteht aus 27 Kernfragen, welche auf vier Domänen (körperliches, familiäres/soziales, emotionales Wohlbefinden und Funktionalität) verteilt sind. Eine fünfte Domäne besteht aus 12 Fragen zu krankheitsspezifischen Symptomen. Die Patienten bewerten auf einer Skala von 0 bis 4 (0 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft sehr zu), inwieweit die jeweiligen Aussagen auf sie zutreffen. Die Fragen der ersten vier Domänen – der FACT-G-Fragebogen (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) – betreffen generell Patienten mit einer Krebserkrankung. Die Summe der vergebenen Punkte ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-G. Die Fragen der fünften Domäne, der Prostatakarzinom-Subskala, richten sich speziell an Prostatakarzinom-Patienten. Die Summe der vergebenen Punkte aller fünf Domänen ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-P. Für die Version 3 des FACT-P wurde die initiale Validierung vorgenommen und auch die Version 4 des FACT-G gilt als validiert. (42, 43) Der Fragebogen zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung. (44) Die derzeit verfügbare und in den Studien **ARCHES** und **CHAARTED** eingesetzte Version 4 des FACT-P ist die am besten charakterisierte Version für die Anwendung in der Forschung und klinischen Praxis. (45) Die Validität der Version 4 des FACT-P Fragebogens wurde zudem seitens des IQWiG und G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung zu Enzalutamid – neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, vor Chemotherapie (Vorgangsnummer 2015-01-01-D-146) bestätigt. (29)

Patientenrelevanz

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels FACT-P ist seitens G-BA als patientenrelevant anerkannt. (30, 40)

EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der **ENZAMET**-Studie sowie der Studie **STAMPEDE** wurde anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Eine Beschreibung des Fragebogens findet sich unter dem Endpunkt „Symptomatik“.

Der krankheitsspezifische Fragebogen (EORTC QLQ-C30) erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität eines „Globalen Gesundheitsstatus“, der „körperlichen Funktion“, „Rollenfunktion“, „kognitiven Funktion“, „emotionale Funktion“ und „sozialen Funktion“.

Innerhalb des vorliegenden Fragebogens EORTC QLQ-C30 wird laut Osoba et al. aus dem Jahr 1998 eine Veränderung von mindestens 10 Punkten auf der Skala 0–100 auf Patientenebene als klinisch relevant („*minimal clinically important difference"*) angesehen. Eine Differenz von 5 bis 10 Punkten wird aus Patientensicht als „gering", von 10 bis 20 Punkten als „moderat" und ab 20 Punkte als „sehr groß" eingestuft. (35) Folglich wird für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 die akzeptierte MCID von 10 Punkten je Dimension für die Beurteilung herangezogen.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 ist seitens G-BA als patientenrelevant anerkannt. (30, 40)

EORTC QLQ-PR25

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der **ENZAMET**-Studie, der Studie **ARCHES** und Studie **STAMPEDE** wurde anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-PR25 erhoben. Eine Beschreibung des Fragebogens findet sich unter dem Endpunkt „Symptomatik".

Der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-PR25 beinhaltet die Funktionsskalen „Sexuelle Aktivität" und „Sexualfunktion".

Da für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 keine validierte (MCID) in der Literatur vorliegt, wurde eine skalenindividuelle MCID auf Basis der Methode von 0,5 x Standardabweichung für die Studie **ENZAMET** im direkten Vergleich hergeleitet und für die Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen:

- Sexuelle Aktivität (2 items): MCID ≥ 12,50 Punkte
- Sexualfunktion (4 items): MCID ≥ 12,76 Punkte

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnten ausschließlich Auswertungen anhand eines MMRM-Modells berechnet werden, wodurch keine MCID für die Studien ARCHES und STAMPEDE berechnet werden konnten.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-PR25 ist seitens G-BA als patientenrelevant anerkannt. (30, 40)

Sicherheit

Operationalisierung

In den Studien **ENZAMET, ARCHES** und **STAMPEDE** wurden die unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung + 30 Tage erhoben. In den Studien **ENZAMET und ARCHES** wurde zur Kodierung der unerwünschten Ereignisse das *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 21.0 herangezogen sowie die Beurteilung der Schwere der unerwünschten Ereignisse auf Basis der *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 4.03 vorgenommen. Die Schwere aller UEs in der Studie **STAMPEDE** wurde vom Prüfarzt mittels des Toxizitätsformulars, einer Liste basierend auf der NCI CTCAE Version 3.0, bewertet.

Gemäß Nutzenbewertungsdossier zu Apalutamid, wo die Studie STAMPEDE anhand von patientenindividuellen Daten aufbereitet wurde, war die Definition der UE für die Einteilung nach den Schweregraden mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder mit dem Tod einhergehende UE für die beiden Versionen CTCAE Version 3.0 (**STAMPEDE**) und der Version 4.03 (Zulassungsstudie TITAN zu Apalutamid) identisch. Dementsprechend war eine Zuordnung in die Endpunktkategorien „schwer“ und „schwerwiegend“ trotz unterschiedlicher CTCAE-Versionen für die Janssen Cilag GmbH im Rahmen der Dossiererstellung zu Apalutamid eindeutig möglich. Auf Ebene der SOC und PT erfolgte seitens der Janssen Cilag GmbH eine Transformation der Sicherheitsdaten der Studie STAMPEDE gemäß den Richtlinien des NCI in Abstimmung mit der STAMPEDE-Studiengruppe. Auf Basis dieser konnte eine Kodierung der UE ohne Informationsverlust von Version 3.0 auf Version 4.0 vorgenommen werden. Ereignisse, welche von der STAMPEDE Studiengruppe auf der Ebene von SOC und PT noch keiner Kategorie der Version 3.0 zugeordnet waren, wurden gemäß Nutzendossier zu Apalutamid für die schwerwiegenden UE und schweren UE (CTCAE Grad ≥3) in enger Abstimmung mit der Studiengruppe gesichtet und in MedDRA 12.1 überführt.

Eine detaillierte Operationalisierung der jeweiligen Bestandteile der nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte zur „Sicherheit“ findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 bzw. Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4:

- UE
- UE von besonderem Interesse
- UE nach SOC und PT
- Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE
- SUE

- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz ist damit begründet, dass unerwünschte Wirkungen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten darstellen, der zu Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann. (16)

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die Einordnung in die Nutzenkategorien erfolgte auf der Basis folgender Bewertungsschemata:

- Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (46)
- Methodenpapier 6.0 des IQWiG (Tabelle 15: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße) (16)

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 therapierelevanten 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 6.0 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 2: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße (16)

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.

Direkter Vergleich

Für die vorliegende Fragestellung konnte eine direkt vergleichende Studie identifiziert werden, die einen Vergleich gegenüber der ZVT Docetaxel ermöglichte. Folglich war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Indirekter Vergleich

Die Methodik der durchgeführten Meta-Analysen im Rahmen des indirekten Vergleichs wird im Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

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.

Direkter Vergleich

Für die direkt vergleichende Studie ENZAMET wurden keine Sensitivitätsanalysen im Studienbericht geplant und beschrieben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde bei vier Endpunkten eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die vier nachfolgend aufgeführten Sensitivitätsanalysen werden im entsprechenden Endpunktabschnitt dargestellt. Die Methodik war dabei identisch zur Methodik der Primäranalyse.

Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)

- Der Endpunkt wurde ohne die Einzelkomponente der bildgebenden Verfahren ausgewertet.

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

- Auch die bis zur Datenauswertung aufgetretenen Todesfälle wurden als Ereignis gewertet.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

- Auch die bis zur Datenauswertung aufgetretenen Todesfälle wurden als Ereignis gewertet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden im Kontrollarm über eine über die Docetaxel-Behandlung hinausgehende Beobachtung (einschließlich der im Studiendesign vorgesehenen dauerhaften ADT + NSAA-Behandlung über die Docetaxel-Gabe hinaus) eingeschlossen.

Indirekter Vergleich

Im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführte Sensitivitätsanalysen werden im Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

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.

Direkter Vergleich

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. Im Unterschied zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für

Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen und unterschiedlicher Behandlung aufzudecken.

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 **ENZAMET** *a priori* definiert:

Endpunkte: „Gesamtüberleben (OS)“ und „PSA progressionsfreies Überleben“:

- Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)
- Docetaxel Chemotherapie geplant (nein vs. ja)
    - nicht durchführbar für die zugrundeliegende Patientenpopulation
- *Gleason-Score* (< 8 vs. ≥ 8) bei Diagnose
- *ECOG-Performance-Status* (0 vs. 1–2) zu Studienbeginn
- Tumorlast (niedrig vs. hoch)
- Antiresorptive Therapie (nein vs. ja)
- ACE-27 (0–1 vs. 2–3)
- Vorherige lokale Behandlung (ja vs. fehlend)
- Viszerale Erkrankung (nein vs. ja)
- Region (Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika)

Um die Anforderungen der Verfahrensordnung bzgl. der Auswertung von Subgruppen zu berücksichtigen, wurden für alle Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit), sofern noch nicht *a priori* berechnet, zusätzlich folgende Analysen *a posteriori* durchgeführt:

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

Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

Die Studie ENZAMET definierte im statistischen Analyseplan (SAP) eine Altersunterteilung von < 70 vs. ≥ 70 Jahre. Im Rahmen der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen wurde eine einheitliche Altersunterteilung < 75 vs. ≥ 75 Jahre gewählt, da das Prostatakarzinom eine Erkrankung des höheren Alters ist.

Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)

In der Studie ENZAMET wurde eine Regionseinteilung nach Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt (bzw. Australien/Neuseeland) *a priori* im statistischen Analyseplan (SAP) definiert. Jedoch werden im Studienbericht nicht alle Endpunkte im Hinblick auf mögliche Unterschiede zwischen der Regionseinteilung dargestellt. Aus diesem Grund wird die *a priori* definierte Subgruppe im vorliegenden Dossier jeweils über alle berichteten Endpunkte komplettiert.

Tumorlast (niedrig vs. hoch)

Die Krankheitsschwere wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung anhand der *a priori* definierten Einteilung des Tumorlast (niedrig vs. hoch) vorgenommen. Da *a priori* jedoch keine Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten durchgeführt wurden, werden diese im vorliegenden Dossier jeweils über alle berichteten Endpunkte komplettiert.

Berechnungsmethoden Interaktionsterme bei Subgruppen

Für die Subgruppenauswertung der *Time-to-Event*-Endpunkte erfolgte eine Regressionsanalyse mittels eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard Models*. 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.

Für Suppengruppenanalysen der kontinuierlichen Endpunkte kam ein MMRM-Modell unter Einbeziehung der gleichen Variablen wie auf Hauptebene zum Einsatz. Der Interaktions-p-Wert wurde berechnet, indem dem Modell die Variable „Subgruppe“ nach Behandlungsinteraktion hinzugefügt wurde.

Die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Expositionszeit-adjustierten Analyse erfolgten analog der Hauptanalyse mit der Behandlung und Subgruppe als Variable und ihrer Interaktion als Kovariate. Der berichtete p-Wert resultiert aus dem Interaktionseffekt.

Neben dem Gesamteffekt wurden bei einem positiven Interaktionstest mit einem p-Wert von < 0,05, gemäß des aktuellen Methodenpapiers 6.0 (16), auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet und die jeweiligen Kaplan-Meier Plots dargestellt.

Indirekter Vergleich

Mögliche darzustellende Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich werden im Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

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.*

Im Rahmen der systematischen Studiensuche in bibliographischen Literaturdatenbanken und klinischen Studienregistern konnte mit der Studie ENZAMET eine Studie für einen direkten Vergleich gegenüber der ZVT Docetaxel identifiziert werden. Weiterhin wurde noch nach möglichen Studien – einschließlich der pivotalen zulassungsbegründenden Studie ARCHES – für einen adjustierten indirekten Vergleich gesucht. Zur Identifizierung potenziell relevanter Studien für einen indirekten Vergleich zu der oben genannten Fragestellung wurden die in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen systematischen Recherchen durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B dargestellt.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche nach RCT für einen indirekten Vergleich konnten für die Intervention Enzalutamid die Studien ENZAMET und ARCHES identifiziert werden. Die pivotale zulassungsbegründende Studie ARCHES ist eine RCT, welche Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT gegenüber einer alleinigen ADT vergleicht. Durch entsprechende Selektion der Patienten konnte die Fragestellung mit der Studie ARCHES, ebenso wie mit der Studie ENZAMET, im indirekten Vergleich abgebildet werden.

Durch den einzig verfügbaren Brückenkomparator einer ADT, mit oder ohne einem NSAA, ergibt sich das nachfolgende Netzwerk für den durchgeführten indirekten Vergleich (siehe

Abbildung 3), welches ebenfalls noch einmal in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt ist. Zudem findet sich je Endpunkt das einzelne Netzwerk je indirektem Vergleich unter Berücksichtigung der verfügbaren Studien.

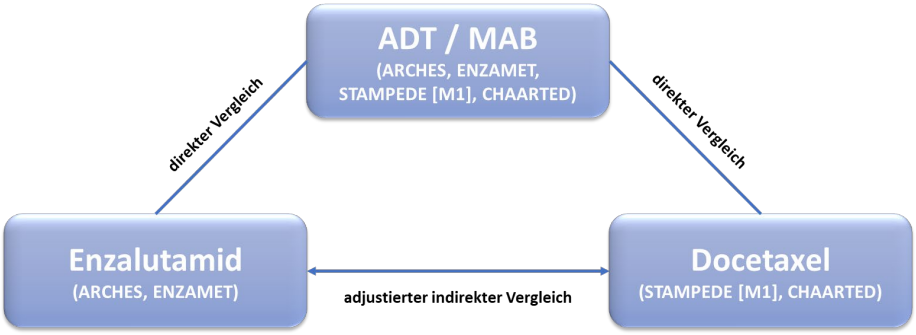


Abbildung 3: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher

Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns der jeweiligen Studien sowie der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2. Grundsätzlich wurden für die Fremdstudien, die in den indirekten Vergleich eingegangen sind, die identifizierten Publikationen vorrangig vor Registereinträgen herangezogen. Dies liegt darin begründet, dass die Publikationen neben den zu extrahierenden Daten eine umfassendere Informationsbasis zu weiteren relevanten Aspekten, wie z. B. der Operationalisierung von Endpunkten, statistische Methoden, Verblindung, etc. aufweisen. Eine genaue Beschreibung der Operationalisierung sowie der herangezogenen Datenschnitte kann dem Abschnitt 4.3.2.1.3.1 entnommen werden.

Adjustierter indirekter Vergleich

Der adjustierte indirekte Vergleich erfolgte unter Zugrundelegung der Methodik nach Bucher. (47) Der nachfolgend dargestellte Behandlungseffekt θ bezieht sich in Abhängigkeit des Endpunktes auf den natürlichen Logarithmus des *Hazard Ratios* oder der Mittelwertdifferenz. Der relative Behandlungseffekt von Enzalutamid vs. Docetaxel ($\hat{\theta}_{ED}$) wird wie folgt berechnet:

$$\hat{\theta}_{ED} = \hat{\theta}_{EP} - \hat{\theta}_{DP}$$

mit den Standardfehlern

$$SE(\hat{\theta}_{ED}) = \sqrt{SE(\hat{\theta}_{EP})^2 + SE(\hat{\theta}_{DP})^2}$$

und den 95 %-Konfidenzintervallen

$$\hat{\theta}_{ED} \pm z_{0.975} \times SE(\hat{\theta}_{ET})$$

Meta-Analysen

Im Falle des Vorliegens von mehreren Studien zum Vergleich von Enzalutamid vs. ADT, mit oder ohne einem NSAA, bzw. Docetaxel vs. ADT, die in den indirekten Vergleich eingehen konnten, wurden die Studien vorab unter Verwendung einer Meta-Analyse mit fixen Effekten zusammengefasst. Eine Meta-Analyse auf Basis von zufälligen Effekten war aufgrund der geringen Anzahl an Studien nicht adäquat. Bei Vorhandensein von weniger als fünf Studien, ist die Heterogenität nicht mehr mit ausreichender Sicherheit schätzbar. (16) Die nachfolgend beschriebene Meta-Analyse mit fixen Effekten kann der Publikation von Whitehead et al. 2002 entnommen werden. (48)

Im Rahmen von Ereigniszeitanalysen bezieht sich der Behandlungseffekt θ auf den natürlichen Logarithmus des *Hazard Ratios*.

$$\theta = log(HR)$$

Dabei bezeichnet $\hat{\theta}_i$ den Behandlungseffekt der aktiven Behandlung gegenüber einer ADT (Enzalutamid vs. ADT + ggf. NSAA bzw. Docetaxel vs. ADT) für Studie i. Es wird angenommen, dass die geschätzten Behandlungseffekte jeder Studie über einen gemeinsamen Mittelwert normalverteilt sind.

$$\hat{\theta}_i = \theta + \varepsilon_i$$

Für Studie $i = 1, \ldots, K$ wo K die Anzahl an zu poolenden Studien ist, θ die „wahre" Effektgröße, und ε_i die zufälligen Fehlerterme, sodass $\varepsilon_i \sim Normal(0, \xi^2)$. Daraus folgt:

$$\hat{\theta}_i \sim Normal(\theta, \xi^2)$$

und es wird angenommen, dass:

$$\hat{\theta}_i \sim Normal(\theta, Var(\hat{\theta}_i))$$

wo $Var(\hat{\theta}_i)$ die geschätzte Varianz von $\hat{\theta}_i$ für Studie i ist. Die Gewichtung für jede Studie wird wie folgt definiert:

$$w_i = {}^{1}/_{Var(\hat{\theta}_i)}$$

Dabei wurde der Schätzer mit festen Effekten für den gepoolten Behandlungseffekt ($\hat{\theta}_F$) über alle relevanten Studien gemäß folgender Formel berechnet:

$$\hat{\theta}_F = \frac{\sum_{i=1}^{K} w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^{K} w_i}$$

Der Standardfehler des gepoolten Behandlungseffektes ist wie folgt beschrieben:

$$SE(\hat{\theta}_F) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^{K} w_i}}$$

Die 95 %-Konfidenzintervalle berechnen sich nach:

$$\hat{\theta}_F \pm z_{0.975} \times SE(\hat{\theta}_F)$$

Der Therapieeffekt wurde in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Auswertungsmethode zusammengefasst. So erfolgte für Ereigniszeitanalyen eine Darstellung der *Hazard Ratio* einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls sowie des p-Wertes. Zusätzlich wurde jeweils ein *Forest-Plot* dargestellt.

Zudem fand für die jeweilig durchgeführte Meta-Analyse eine Untersuchung der statistischen Heterogenität mit Hilfe der Berechnung der I^2-Statistik und eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) statt. Für die Beurteilung der statistischen Heterogenität wurden die im IQWiG-Methodenpapier 6.0 beschriebenen Grenzwerte (0-40 %: wahrscheinlich unbedeutend; 30–60 %: mittelmäßig; 50–90 %: substanziell und 75-100 %: erhebliche Heterogenität) herangezogen. In der Regel ist die Bewertung der Heterogenität kontextabhängig und ebenso abhängig von der Lage der Effektschätzer, jedoch wird seitens des Methodenpapiers oftmals bei einem p-Wert < 0,05 von der Darstellung eines gemeinsamen Schätzers abgesehen. (16) Folglich fand im jeweiligen Endpunktabschnitt eine endpunktspezifische Bewertung der Möglichkeit der Durchführung einer Meta-Analyse sowie der Heterogenität statt.

Berechnung von Effektmaßen

Berechnung von Effektschätzern für kontinuierliche Endpunkte

Waren innerhalb der Fremdstudien und publizierten Daten keine Angaben zur Mittelwertdifferenz verfügbar, jedoch der Mittelwert inkl. Standardabweichung oder Standardfehler je Behandlungsarm angegeben, so wurde die Mittelwertdifferenz einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls für den jeweiligen Endpunkt berechnet.

Lag der Standardfehler des Mittelwerts je Behandlungsarm anstatt der Standardabweichung vor, wurde die Standardabweichung je Behandlungsarm (i) wie folgt berechnet:

$$SD_i = SE_i(Mean) \times \sqrt{n_i}$$

Der studienspezifische Schätzer der Mittelwertdifferenz zwischen der Intervention und dem Kontrollarm einschließlich der 95 %-Konfidenzintervalle wurde für jede Studie wie folgt berechnet:

Der Mittelwert des Interventionsarms wird mit $\hat{\mu}_1$ gekennzeichnet und der Mittelwert des Kontrollarms entsprechend mit $\hat{\mu}_2$. Zudem erfolgt eine Kennzeichnung der Anzahl an Patienten im Interventionsarm mit n_1 und im Kontrollarm mit n_2. Diese Mittelwertdifferenz der beiden Behandlungsarme ergibt sich daraus nach:

$$MD = \hat{\mu}_1 - \hat{\mu}_2$$

Das Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz wird daraufhin berechnet. Der Standardfehler der Mittelwertdifferenz wird gegeben durch:

$$SE(MD) = \sqrt{\frac{{SD_1}^2}{n_1} + \frac{{SD_2}^2}{n_2}}$$

wobei ${SD_1}^2$ und ${SD_2}^2$ die beobachteten Standardabweichungen des Interventions- bzw. des Kontrollarms darstellen. Das 95 %-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz berechnet sich daraus wie folgt:

$$MD \pm z_{0.975} \times SE(MD)$$

Für fehlende Daten wurden keine Imputationen durchgeführt. Allerdings wurde, sofern möglich, der zugehörige Standardfehler zur Mittelwertdifferenz anhand des 95 %-Konfidenzintervalls der Mittelwertdifferenz wie folgt berechnet:

$$SE\ (MD) = \frac{(UL - LL)}{2 \times z_{0.975}}$$

Der untere bzw. obere Rand des 95 %-KI wird durch LL bzw. UL repräsentiert.

Software

Zur Berechnung der adjustierten indirekten Vergleiche inklusive Berechnung von Effektschätzern wurde nachfolgende Software verwendet:

- Statistik-Software SAS® Version 9.3 oder höher (*SAS Institute, North Carolina*);
- RStudio;
- Microsoft Excel.

Überprüfung der Konsistenz in den Schlussfolgerungen von direktem und indirektem Vergleich

Eine Homogenität der Ergebnisse zwischen direkter und indirekter Evidenz konnte auf Basis der Durchführung eines direkten und indirekten Vergleichs vorgenommen werden. Die Einschätzung ist im jeweiligen Endpunktabschnitt des indirekten Vergleichs vorzufinden. Die Einschätzung der Konsistenz erfolgte unter Berücksichtigung der nachfolgenden Möglichkeiten: (49)

- Die Therapieoption ist im indirekten Vergleich und im direkten Vergleich statistisch signifikant überlegen.
- Die Therapieoption weist im indirekten Vergleich und im direkten Vergleich keine statistische Signifikanz auf.
- Die Therapieoption ist im indirekten Vergleich nicht statistisch signifikant und im direkten Vergleich statistisch signifikant.
- Die Therapieoption ist im indirekten Vergleich statistisch signifikant und im direkten Vergleich nicht statistisch signifikant.
- Im direkten Vergleich zeigt sich die eine Therapie als statistisch signifikant überlegen und im indirekten Vergleich die andere Therapie.

Durchgeführte indirekte Vergleiche

Insgesamt wurde je Endpunkt ein indirekter Vergleich unter Berücksichtigung der nachfolgend aufgeführten Studien dargestellt:

- Studie ARCHES/ENZAMET (Enzalutamid) vs. Studie STAMPEDE (M1)/CHAARTED

Die Tabelle 4-15 gibt einen Überblick über die dargestellten Endpunkte einschließlich der relevanten Studien sowie herangezogenen Datenschnitte im indirekten Vergleich.

Tabelle 4-15: Relevante Studien, Endpunkte und Datenschnitte im indirekten Vergleich

Studie	Endpunktkategorie							
	Mortalität	**Morbidität**				**Lebensqualität**		**Sicherheit**
	OS	PFS	SSE	Zeit bis zur Kastrations-resistenz	EORTC QLQ-C30/PR25	EORTC QLQ-C30/PR25	FACT-P	UE, UE CTCAE ≥ 3, SUE, UE SOC/PT
Studien zu Enzalutamid								
ARCHES	Datenschnitt vom 14.10.2018*							
ENZAMET	Datenschnitt vom 28.02.2019		n. e.	n. e.	Datenschnitt vom 28.02.2019		n. e.	Datenschnitt vom 28.02.2019**
Studien zu Docetaxel								
STAMPEDE (M1)	Datenschnitt vom 13.07.2018			n. e.	Datenschnitt vom 13.07.2018		n. e.	Datenschnitt vom 13.07.2018
CHAARTED	Datenschnitt vom 23.04.2016		n. e.	Datenschnitt vom 23.04.2016	n. e.		Datenschnitt vom 23.12.2013	nicht berücksichtigt

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; n. e.: nicht erhoben; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

ARCHES: medianes *Follow-up OS*: 14,3 Monate [Interventionsarm] vs. 13,5 Monate [Kontrollarm]

ENZAMET: medianes *Follow-up OS*: 33,9 Monate [Interventionsarm] vs. 31,4 Monate [Kontrollarm]

STAMPEDE (M1): medianes *Follow-up OS*: 76,35 Monate [Interventionsarm] vs. 78,23 Monate [Kontrollarm]

CHAARTED: Datenschnitt vom 23.04.2016 (medianes *Follow-up*: 53,7 Monate); Datenschnitt vom 23.12.2013 (medianes *Follow-up*: 28,9 Monate)

*Für die Studie ARCHES liegen ausschließlich Ergebnisse zum EORTC QLQ-PR25 vor.

**Für die Studie ENZAMET liegen ausschließlich für die SUE Ereigniszeitanalysen vor.

Sensitivitätsanalysen

Folgende Sensitivitätsanalysen wurde im adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt:

- Für die Endpunkte „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurden im Rahmen einer Sensitiviätsanalyse bei der Studie ARCHES nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die vor Studienbeginn keine Behandlung mit Docetaxel erhalten haben.

Subgruppenanalysen

Auf Basis der publizierten Daten können nur selektiv Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung einzelner Studien durchgeführt werden. Die nachfolgende Tabelle 4-16 gibt einen Überblick über die dargestellten Subgruppenanalysen für die jeweiligen Endpunkte einschließlich der relevanten Studien im indirekten Vergleich.

Tabelle 4-16: Subgruppenanalysen einschließlich relevanter Studien und Endpunkte im indirekten Vergleich

	Subgruppe „Tumorlast“ (niedrig vs. hoch)		**Subgruppe „Nur Knochenmetastasen“ (ja vs. nein)**	
	Enzalutamid-Studien	**Docetaxel-Studien**	**Enzalutamid-Studien**	**Docetaxel-Studien**
Gesamtüberleben	ARCHES/ ENZAMET	STAMPEDE/ CHAARTED	ARCHES/ ENZAMET	STAMPEDE
Zeit bis zur Kastrationsresistenz	ARCHES	CHAARTED	–	–

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 4-17: 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**
ARCHES (9785-CL-0335)	ja	ja	laufend	Beginn: 07.03.2016 *Data Cut-Off:* 14.10.2018 90-Tage *Safety*-Update EMA: 31.01.2019[a] Voraussichtliches Ende: Mai 2021	1. Enzalutamid 160 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT 2. Placebo + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT
China ARCHES (9785-CL-0336)	nein	ja	laufend	Beginn: 02.09.2019 Voraussichtliches Ende: September 2023 (bisher keine Ergebnisse)	1. Enzalutamid 160 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT 2. Placebo + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT
ENZAMET (ANZUP 1304)	ja	nein	laufend	Beginn: 31.03.2014 Data *Cut-Off*: 28.02.2019 90-Tage *Safety*-Update EMA: 29.05.2019[a] Voraussichtliches Ende: Dezember 2020	1. Enzalutamid 160 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT 2. Bicalutamid 50 mg (täglich) oder Nilutamid 150 mg (täglich) oder Flutamid 250 mg (3 x täglich) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT Allen Patienten war eine begleitende Behandlung von sechs Zyklen Docetaxel (75 mg/m^2) erlaubt, wenn dies vor Randomisierung entschieden wurde.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
2013-083 (NCT02058706)	nein	nein[b]	laufend	Beginn: Mai 2014 Voraussichtliches Ende gemäß clinicaltrials.gov: Dezember 2021	1. Enzalutamid 160 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT oder Orchiektomie 2. Bicalutamid 50 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT oder Orchiektomie
a: Der Datenschnitt zum 90-Tage *Safety-Update* findet im vorliegenden Dossier keine Berücksichtigung, da der Datenschnitt sehr nah am 1. Datenschnitt liegt und demnach keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bringt. Zu dieser Schlussfolgerung kommt ebenso die EMA im Rahmen des *Assessment Reports* („*No major differences were observed in the safety profile of enzalutamide plus ADT compared to previous data submitted, apart from a slight increase in the incidence of several TEAEs. However, this is not unexpected since updated data add only 3 months of additional follow-up.*“). (50) Daher erfolgt die gemeinsame Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zu Enzaluamid zum Datenschnitt vom 14.10.2018 (ARCHES) bzw. 28.02.2019 (ENZAMET), bei dem Ergebnisse zu allen Endpunkten vorliegen. b: Bei der Studie 2013-083 handelt es sich um eine Investigator-sponsored Research (ISR)-Studie. Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EMA: *European Medicines Agency*					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 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 4-17 geben den Stand zum 01.04.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-17 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ARCHES (9785-CL-0335)	E4 (Einschlusskriterium Vergleichstherapie nicht erfüllt)
China ARCHES (9785-CL-0336)	E4 (Einschlusskriterium Vergleichstherapie nicht erfüllt)
2013-083 (NCT02058706)	E2 (Einschlusskriterium Patientenpopulation nicht erfüllt[a])
a: Patienten durften für den Einschluss in die Studie nicht geeignet für eine Docetaxel-Behandlung sein oder mussten eine Docetaxel-Behandlung abgelehnt oder eine niedrige Tumorlast haben	

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.

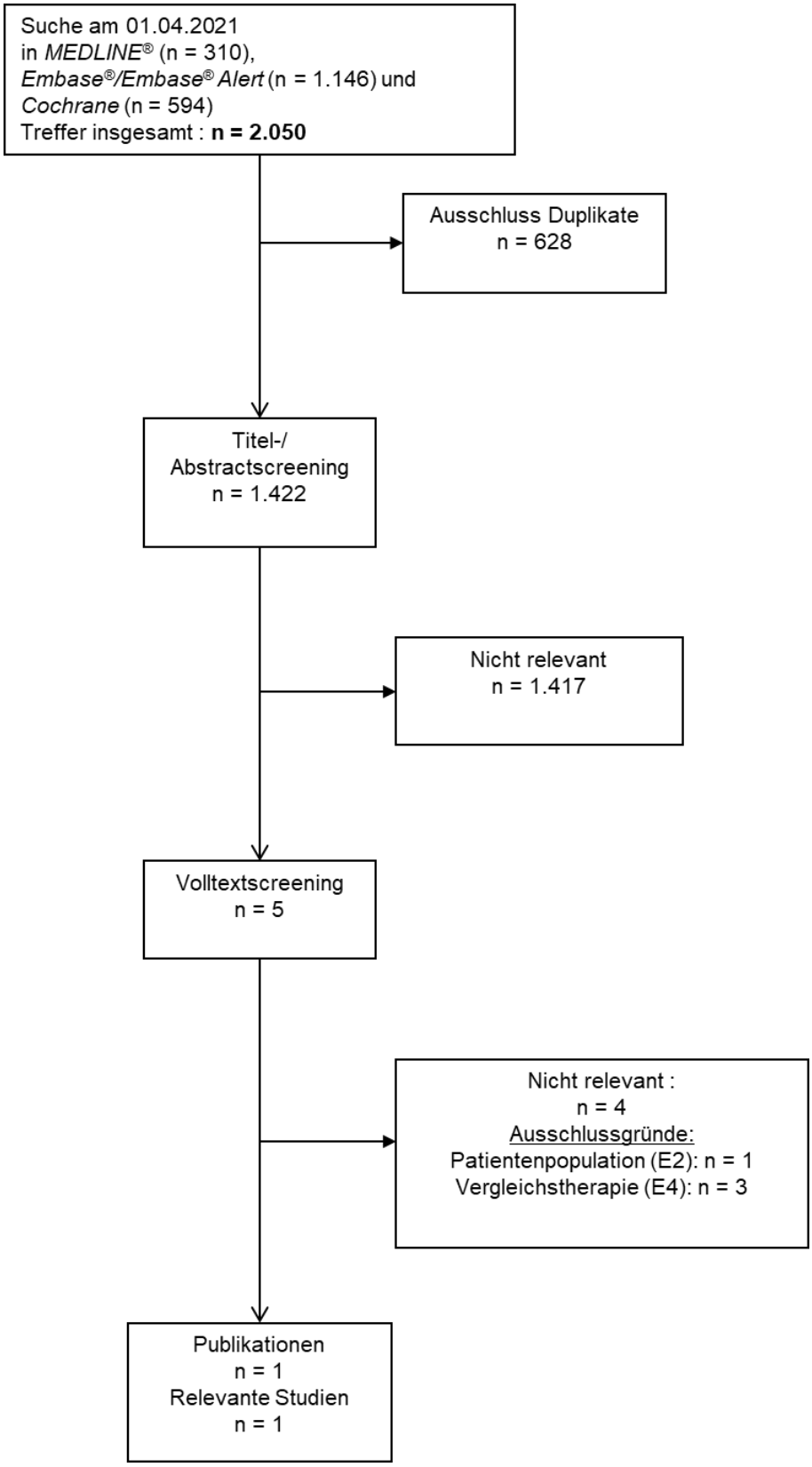


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im direkten Vergleich

Die systematische Suche in den bibliographischen Datenbanken (Cochrane Library, MEDLINE®, Embase®/Embase®Alert) am 01.04.2021 ergab 2.050 relevante Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (628) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (1.417), wurden insgesamt 5 Publikationen im Volltext gesichtet. Hiervon wurde eine Publikation ausgeschlossen, da sie das Einschlusskriterium E2 (Patientenpopulation) verletzte. Drei weitere Publikationen wurden aufgrund des nicht erfüllten Einschlusskriteriums E4 (Vergleichstherapie) ausgeschlossen. Somit liegt eine relevante Publikation, zugehörig zu einer Studie, vor.

Studie ENZAMET

Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N. et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2019; 381(2): 121-131. (20)

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 4-17) 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 4-19: 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)
ENZAMET (ANZUP 1304)	**ClinicalTrials.gov:** NCT02446405 (51) **EU Clinical Trials Register:** 2014-003190-42 (52) **ICTRP Search Portal:** EUCTR2014-003190-42-GB (53) EUCTR2014-003190-42-IE (54) ACTRN12614000110684 (55)	ja	ja (20)	laufend
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 4-19 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 4-19 geben den Stand zum 01.04.2021 wieder.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website 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 4-17) 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 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Website 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)
ENZAMET	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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 4-20 geben den Stand zum 01.04.2021 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 4-21: 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])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert (*Vergleichsgruppe), zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ENZAMET (ANZUP 1304)	ja	ja	ja	ja (56)	**ClinicalTrials.gov:** NCT02446405 (51) **EU Clinical Trials Register:** 2014-003190-42 (52) **ICTRP Search Portal:** EUCTR2014-003190-42-GB (53) EUCTR2014-003190-42-IE (54) ACTRN12614000110684 (55)	ja (20)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
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 Website des G-BA.						

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 4-22: 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**
ENZAMET (51, 56)	RCT, *Open-Label,* multinational, Phase III	Erwachsene Männer mit mHSPC <u>Hier im speziellen:</u> Erwachsene Männer mit mHSPC (Patienten im Interventionsarm durften keine begleitende Behandlung mit Docetaxel aufweisen, welches jedoch Voraussetzung im Kontrollarm war)	Insgesamt wurden 1.125 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. 1. Enzalutamid + ADT (N = 563); 2. NSAA + ADT (N = 562) <u>Hier im speziellen:</u> 1. Enzalutamid + ADT (N = 309; mITT); 2. Docetaxel + NSAA + ADT (N = 171; mITT)	03/2014 – laufend (geplant 12/2020 [gemäß clinicaltrials.gov]) Randomisierung in die Studie: 31.03.2014 – 24.03.2017 *Data Cut-off*: 28.02.2019 90 Tage EMA *Safety-Update*: 29.05.2019[a] *Screening:* Woche -4 bis -1 (28 Tage). *Behandlung:* Die Studienmedikation wurde bis zur klinischen Progression der Erkrankung, Hinauszögerung der Hormontherapie über mehr als 30 Tage aufgrund von behandlungsbedingten UE, bis zur Entscheidung des Prüfarztes, dass die Fortsetzung der Behandlung nicht im besten Interesse des Patienten ist, bis zum Auftreten von UE während der Studie, welche den Patienten bei Fortführung der Studienmedikation einem Risiko aussetzen würden (z. B. Anfälle oder Lebertoxizität unter der Enzalutamid-Behandlung) oder bis zur Ablehnung der weiteren Studienbehandlung oder Rückzug der Einwilligung durch	31.03.2014 – laufend Die Studie wird an insgesamt 79 Studienzentren weltweit in 6 Ländern, welche in Australien (645, 57,3 %), Neuseeland (39, 3,5 %), Kanada (204, 18,1 %), Irland (82, 7,3 %), Großbritannien (113, 10 %) und in den Vereinigten Staaten (42, 3,7 %) liegen, durchgeführt.	**Primärer Endpunkt:** Gesamtüberleben (OS) **Sekundäre Endpunkte:** • PSA-progressionsfreies Überleben (PSA-PFS; *Prostate Cancer Working Group 2* [PCWG2]-Kriterien) • Klinisches progressionsfreies Überleben (erhoben anhand von Bildgebung, Symptomen, Einleitung einer neuen Tumortherapie, Tod) • Symptomatik/ gesundheitsbezogene Lebensqualität o EORTC QLQ-C30

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**
				den Patienten, fortgesetzt. Weiterhin sollte die Behandlung mit Enzalutamid abgebrochen werden, wenn eine verbotene Begleit-medikation notwendig wurde oder eine Nichteinhaltung des Protokolls erfolgte (z. B. wiederholte Nichteinhaltung der geplanten Bewertungszeitpunkte). *Sicherheits-Nachbeobachtung:* UE und SUE sollten ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Sicherheitsnachbeobachtung (30–42 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studien-medikation) gesammelt und festgehalten werden. Weiterhin war eine Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen ± 2 Wochen vorgesehen, um den Patientenstatus sowie die nachfolgende Therapie gegen das Prostatakarzinom zu erfassen.		○ EORTC QLQ-PR25 ○ EQ-5D-5L • 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**
a: Der Datenschnitt zum 90-Tage *Safety-Update* findet im vorliegenden Dossier keine Berücksichtigung, da der Datenschnitt sehr nah am 1. Datenschnitt liegt und demnach keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bringt. Zu dieser Schlussfolgerung kommt ebenso die EMA im Rahmen des *Assessment Reports* („*No major differences were observed in the safety profile of enzalutamide plus ADT compared to previous data submitted, apart from a slight increase in the incidence of several TEAEs. However, this is not unexpected since updated data add only 3 months of additional follow-up.*“). (50) Daher erfolgt die gemeinsame Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zu Enzaluamid zum Datenschnitt vom 28.02.2019 (ENZAMET), bei dem Ergebnisse zu allen Endpunkten vorliegen. Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; 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*; ITT: *Intention-to-treat*; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PCWG2: *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*; OS: Gesamtüberleben; PSA: Prostataspezifisches-Antigen; RCT: *Randomized Controlled Trial*; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; VAS: *Visual Analogue Scale*					

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Enzalutamid + ADT**	**Vergleichsgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ENZAMET (56)	Enzalutamid 160 mg pro Tag (4 Kapseln je 40 mg) Die Dosis von Enzalutamid konnte gemäß Entscheidung des Prüfarztes auf 120 mg/Tag im Falle von chronischen Langzeit UEs von Grad 2 (z. B. Fatigue oder kognitiver Beeinträchtigung) reduziert werden. + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (definiert als operative Kastration [bilaterale Orchiektomie] oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga) <u>Begleitender Einsatz von Docetaxel</u> Der begleitende Einsatz von Docetaxel war für die zugrundeliegende Population im Enzalutamid-Arm **nicht** von Relevanz.	Nichtsteroidales Antiandrogen (NSAA) z. B. Bicalutamid (50 mg täglich), Nilutamid (150 mg täglich) oder Flutamid (250 mg dreimal täglich) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (definiert als operative Kastration [bilaterale Orchiektomie] oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga) + <u>Begleitender Einsatz von Docetaxel</u> Der begleitende Einsatz von Docetaxel war für die zugrundeliegende Population **von Relevanz**	**Vorbehandlung und Begleitmedikation** Alle Vorbehandlungen/Begleitmedikationen und Therapien wurden festgehalten, sowohl Begleitmedikationen, von denen bekannt ist, dass sie mit den Studienmedikamenten interagieren, als auch diejenigen, welche bei Entwicklung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verabreicht wurden. Die Begleitmedikationen wurden zu Studienbeginn und während der Antiandrogen-Behandlung gemäß Protokoll nur dann dokumentiert, wenn sie im Protokoll als „mit Vorsicht zu verwenden“ aufgeführt wurden oder verboten waren. Begleitmedikationen wurden auch zusammen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen festgehalten. Zusätzlich wurden alle antineoplastischen Therapien, die nach Beginn der Studienmedikation eingenommen wurden, sowie ebenfalls auch alle Anti-Tumor-Therapien, welche nach Beendigung der Studienbehandlung verabreicht wurden, aufgezeichnet. *Empfohlene Vorbehandlung und Begleitmedikation* Die folgenden Medikamente und Behandlungen stellen Standardtherapien zur Prävention der Osteoporose während der ADT dar und es wurde daher empfohlen, diese während dieser Studie einzunehmen: Calciumcarbonat: Die Patienten sollten gleichzeitig Calciumcarbonat einnehmen, mit einer Dosis von mindestens 500 mg oral täglich (z. B. Caltrate®, Tums®). Calcium wird am besten absorbiert, wenn es zu den Mahlzeiten eingenommen wird. und Vitamin D: Die Patienten sollten gleichzeitig mit Vitamin D behandelt werden, mit einer oralen Verabreichung von mindestens 400 IE. *Erlaubte Vorbehandlung und Begleitmedikation* Folgende Medikamente und Behandlungen waren in dieser Studie erlaubt: <u>Behandlung oder Prävention der Osteoporose</u> • Zoledronsäure, z. B. Aclasta® (5 mg alle 12 Monate) • Denosumab, z. B. Prolia® (60 mg alle 6 Monate)

Studie	Enzalutamid + ADT	Vergleichsgruppe	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			• Andere zugelassene Wirkstoffe Behandlung von Knochenmetastasen Behandlung von Knochenmetastasen gemäß klinischer Leitlinien, sofern diese vor der Randomisierung begonnen wurde und sich auf einem stabilen Level befindet: • Zoledronsäure, z. B. Zometa® (4 mg intravenös alle 3 bis 4 Wochen) oder andere Bisphosphonate • Denosumab, z. B. Xgeva® (120 mg alle 4 Wochen), andere RANK-Liganden-Inhibitoren Der Behandlungsbeginn mittels einer dieser Wirkstoffklassen zur Behandlung von Knochenmetastasen 6 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung wurde als Nachweis einer Krankheitsprogression angesehen. Palliative Radiotherapie Eine palliative Radiotherapie war für Krankheitslokalisationen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung dokumentiert wurden, erlaubt, wenn diese innerhalb von sechs Wochen nach Beginn der ADT erforderlich war. In diesem Fall durfte der Patient die Studienbehandlungen fortsetzen. Die Notwendigkeit einer palliativen Radiotherapie sechs Wochen nach Beginn der Studienbehandlung, wurde als das Vorliegen einer klinischen Progression erachtet und die Studienbehandlung wurde abgebrochen. Begleitende Behandlung mit Docetaxel Nach den ersten Protokolländerungen (in Protokollversion 2.0 vom 07. November 2014) musste die Entscheidung für eine begleitende Behandlung mit Docetaxel vor der Randomisierung getroffen und präzisiert werden. Die Entscheidung lag dabei im Ermessen des behandelnden Arztes und Patienten. Patienten, die bereits vor Studienbeginn eine Behandlung mit Docetaxel begonnen hatten, waren für die ENZAMET-Studie geeignet, wenn sie Docetaxel in der vollständigen Dosierung (75 mg/m^2) + ADT tolerierten und alle Zulassungskriterien für die Studie während der Behandlung mit Docetaxel erfüllten und nicht mehr als zwei Zyklen vor der Randomisierung erhalten hatten. Für ENZAMET-Patienten, die nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Studiengruppen zugewiesen wurden und eine Chemotherapie noch nicht begonnen hatten, mussten die erste Dosis Docetaxel mindestens vier Wochen nach Beginn der Enzalutamid-Behandlung und nicht später als sechs Wochen nach Randomisierung

erhalten.

Das Mindestintervall von vier Wochen sollte dazu dienen, dass kein signifikanter Hinweis auf eine Hepatotoxizität, die das Risiko einer Docetaxel-Toxizität erhöhen kann (Serum-ALT < 3 x *Upper Limit of Normal* (ULN) und Serumbilirubin war entweder < ULN oder < 1,5 x ULN, wenn der Patient ein Gilberts-Syndrom hatte) vorlag. Das maximale Intervall von 6 Wochen nach der Randomisierung sollte sicherstellen, dass die Chemotherapie bis Woche 24 (*Follow-up*-Visite) abgeschlossen war. Patienten, die nicht in der Lage waren, Docetaxel mit einer Dosierung von 75 mg/m^2 zu beginnen, sollten in dieser Studie nicht begleitend mit Docetaxel behandelt werden.

Docetaxel sollte alle 21 Tage über insgesamt sechs Zyklen mit einer Dosis von 75 mg/m^2 verabreicht werden, mit Dosisreduktionen und -modifikationen wie angegeben. Die Anzahl der Zyklen und Dosisreduktionen von Docetaxel sollte im *electronic Case Report Form* (eCRF) erfasst werden.

Für keinen Patienten waren mehr als zwei Dosisreduktionen von Docetaxel zugelassen. Wenn ein Patient, der mehr als zwei Dosisreduktionen aufwies, Toxizitäten hatte, die eine weitere Dosisreduktion erforderten, dann sollte die Behandlung mit Docetaxel beendet werden. Der Patient sollte dann mit einer ADT in Kombination mit NSAA oder Enzalutamid behandelt werden. Dosisanpassungen sollten gemäß der Klassifizierung vollzogen werden, welchen den höchsten Grad an Toxizitäten zeigte. Alle Toxizitäten sollten gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft werden. Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten wurden gemäß den herangezogenen Leitlinien vorgenommen.

Mit Vorsicht anzuwendende Vorbehandlung und Begleitmedikation

Einige Medikamente beeinflussen den Metabolismus von Enzalutamid. Enzalutamid wird in der Leber metabolisiert und die CYP450-Wege 2C8 und 3A4 sind für den Metabolismus von Enzalutamid verantwortlich. Wechselwirkungen zwischen Enzalutamid und anderen Arzneimitteln (z. B. Trimethoprim, Gemfibrozil, Rifampicin und Itraconazol), die CYP2C8 und CYP3A4 inhibieren oder induzieren, können auftreten und Vorsicht war geboten bei der Kombination von Enzalutamid mit Medikamenten, die starke Induktoren oder Inhibitoren dieser CYP450-Metabolisierungswege sind. Wenn möglich, sollten diese Medikamente vermieden werden. In Situationen, in denen eine Vermeidung dieser Medikamente nicht möglich war, wurden Vorschläge zu Dosisreduktionen von Enzalutamid bereitgestellt.

Enzalutamid beeinflusst den Metabolismus einiger Medikamente. Klinische Daten haben darauf hingewiesen, dass Enzalutamid ein starker Induktor von CYP3A4 und

Studie	**Enzalutamid + ADT**	**Vergleichsgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			ein mäßiger Induktor von CYP2C9 und CYP2C19 ist. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid mit einem Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Fenster, das über CYP3A4 (z. B. Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus), CYP2C9 (z. B. Phenytoin, Warfarin) und CYP2C19 (z. B. S-Mephenytoin) metabolisiert wird, soll nach Möglichkeit vermieden werden, da Enzalutamid dessen Exposition verringern kann. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit Warfarin nicht vermieden werden konnte, sollte eine Überwachung der *International Normalized Ratio* zusätzlich in den lokalen Laboren erfolgen. Die im Protokoll enthaltene Medikamentenliste „Mit Vorsicht zu verwenden“ ist nicht erschöpfend. Die Prüfärzte wurden auf die derzeitig genehmigte *Investigator Brochure* von Enzalutamid verwiesen. *Verbotene Vorbehandlung und Begleitmedikation* Folgende Wirkstoffe sollten während dieser Studie nicht verwendet werden. Patienten, die eine Behandlung mit einem der nachfolgenden Wirkstoffe benötigten, mussten die Studienbehandlung abbrechen und mussten mit dem Studienleiter oder Delegierten besprochen werden: • Andere Prüfpräparate • Johanniskraut • Grapefruitsaft

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CRF: *Case Report Form*; CYP: Cytochrom; eCRF: *electronic Case Report Form*; IE: Internationale Einheit; INR: *International Normalized Ratio*; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon; NCI: *National Cancer Institute*; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; P-gp: P-Glykoprotein; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UGT: UDP-Glycosyltransferase; ULN: *Upper Limit of Normal*

Tabelle 4-24: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für direkte Vergleiche – Studie ENZAMET (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)	N = 309	N = 171
Mittelwert (SD)	70,1 (8,03)	65,6 (7,86)
Median	70,0	66,0
Minimum	50	40
Maximum	90	79
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn n (%)	N = 309	N = 171
Status 0	221 (71,5)	122 (71,3)
Status 1	83 (26,9)	49 (28,7)
Status 2	5 (1,6)	0 (0,0)
Region n (%)	N = 309	N = 171
Nordamerika	61 (19,7)	48 (28,1)
Europa	43 (13,9)	24 (14,0)
Rest der Welt	205 (66,3)	99 (57,9)
Gleason-Score bei Diagnose n (%)	N = 309	N = 171
< 8	104 (33,7)	44 (25,7)
≥ 8	167 (54,0)	106 (62,0)
unbekannt oder fehlend	38 (12,3)	21 (12,3)
Tumorlast n (%)	N = 309	N = 171
niedrig	195 (63,1)	45 (26,3)
hoch	114 (36,9)	126 (73,7)
Medizinische Vorgeschichte		
Vorherige Therapie mit einer ADT n (%)	N = 309	N = 171
keine	267 (86,4)	163 (95,3)
≤ 3 Monate	4 (1,3)	1 (0,6)
> 3 Monate	38 (12,3)	7 (4,1)
Dauer der vorliegenden Prostatakarzinom-Erkrankung (Monate)	N = 303	N = 170
Mittelwert (SD)	33,93 (48,242)	16,60 (33,699)
Median	4,17	2,32
Minimum	0,1	0,4
Maximum	280,2	164,2
Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (Monate)	N = 307	N = 170
Mittelwert (SD)	3,32 (9,093)	2,28 (2,821)
Median	1,68	1,68
Minimum	0,0	0,1
Maximum	121,4	18,5

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Lokalisation der Fernmetastase, basierend auf ICR n (%)	N = 235	N = 156
Knochen	201 (85,5)	128 (82,1)
Weichgewebe	13 (5,5)	7 (4,5)
Knochen und Weichgewebe	21 (8,9)	21 (13,5)
fehlend[a]	74	15
Ort der Fernmetastase, basierend auf ICR n (%; Mehrfachnennung möglich)	N = 309	N = 171
Knochen	222 (71,8)	149 (87,1)
Lunge	25 (8,1)	19 (11,1)
Pleura	2 (0,6)	1 (0,6)
Leber	5 (1,6)	4 (2,3)
Nebenniere	0 (0,0)	4 (2,3)
Sonstige	7 (2,3)	3 (1,8)
Gesamtzahl an Knochenmetastasen, basierend auf ICR n (%)	N = 309	N = 171
keine	87 (28,2)	22 (12,9)
1 bis 3	110 (35,6)	30 (17,5)
≥ 4	112 (36,2)	119 (69,6)
Vorherige Bestrahlung n (%)	N = 309	N = 171
ja	115 (37,2)	39 (22,8)
nein	194 (62,8)	132 (77,2)
Vorherige Operation n (%)	N = 309	N = 171
ja	267 (86,4)	149 (87,1)
nein	42 (13,6)	22 (12,9)
Vorherige Operationen / Prozeduren n (%; Mehrfachnennung möglich)	N = 309	N = 171
radikale Prostatektomie	89 (28,8)	28 (16,4)
bilaterale Orchiektomie	3 (1,0)	2 (1,2)
transurethrale Resektion der Prostata	38 (12,3)	19 (11,1)
Biopsie	191 (61,8)	113 (66,1)
Sonstiges	18 (5,8)	12 (7,0)

Quelle: (57)

a: Prozentangaben enthalten nicht die Patienten mit fehlenden Informationen.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ICR: *Independent Central Review*; mITT: Modifizierte ITT (*modified* ITT); n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; 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.

Studie ENZAMET

Fragestellung

Die Studie ENZAMET ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu einer konventionellen Therapie mit einem NSAA + ADT – mit optionaler begleitender Gabe von Docetaxel in beiden Armen – im Rahmen einer Erstlinien-ADT bei Patienten mit mHSPC untersuchte. Die ADT bestand für alle Patienten beider Behandlungsarme aus einem LHRH-Analogon oder chirurgischer Kastration.

Zeitraum und eingeschlossene Patienten

Zwischen dem 31.03.2014 und dem 24.03.2017 wurden insgesamt 1.125 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (563 Patienten in die Enzalutamid-Gruppe und 562 Patienten in den NSAA + ADT-Arm). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 1.121 Patienten (563 Patienten versus 558 Patienten) mindestens eine Dosis Enzalutamid + ADT bzw. NSAA + ADT. Der Zeitpunkt des Datenschnittes war der 28.02.2019. Durchgeführt wurde die Studie ENZAMET an insgesamt 79 Studienzentren in 6 Ländern (siehe Tabelle 4-25). Die beiden Behandlungsarme umfassten erwachsene Männer mit mHSPC mit einem ECOG *Performance Status* von 0 bis 2 zu Studienbeginn und einer Lebenserwartung von mindestens 12 Monaten.

Randomisierung/Stratifizierung

Die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme erfolgte gemäß den Anweisungen für das Randomisierungssystem im Studienhandbuch.

Stratifiziert wurden die Patienten nach

1) der Tumorlast (niedrig vs. hoch*)*

a. eine hohe Tumorlast war definiert als

   i. vier oder mehr Knochenmetastasen, von denen eine außerhalb der Wirbelsäule und des Beckens lokalisiert sein musste

      und/oder

   ii. viszerale Metastasen (z. B. Lunge, Pleura, Leber, Nebennieren und andere). Lymphknotenbefall oder Blaseninvasion galten nicht als viszerale Erkrankung

2) dem Studienzentrum,

3) der begleitenden „antiresorptiven“ Therapie (ja vs. nein) zur Verzögerung von skelettbezogenen Ereignissen zu Beginn der ADT (Denosumab, Zoledronsäure oder eine andere Therapie mit Dosierungen, die nachweislich skelettbezogene Ereignisse verhindern; dies umfasste nicht die Anwendung dieser Arzneimittel in niedrigeren Dosen oder Häufigkeiten zur Behandlung oder Vorbeugung von Osteoporose),

4) den Komorbiditäten entsprechend der *Adult Comorbidity Evaluation*-27 (ACE-27; 0–1 vs. 2–3)

   und

5) der geplanten begleitenden Anwendung von Docetaxel (ja vs. nein)

   a. definiert als Anwendung von Docetaxel in Verbindung mit der Einleitung einer ADT.

   b. Im Vorfeld der Randomisierung mussten die behandelnden Ärzte und Patienten entscheiden, ob eine begleitende Docetaxel-Behandlung eingeleitet werden sollte und die Entscheidung nachfolgend dokumentieren.

Tabelle 4-25: Alle in die ENZAMET-Studie eingeschlossenen, randomisierten Patienten, dargestellt nach Ländern (ITT-Population)

Land, n (%)	**Enzalutamid + ADT (N = 563)**	**NSAA + ADT (N = 562)**	**Insgesamt (N = 1.125)**
Australien	324 (57,5)	321 (57,1)	645 (57,3)
Kanada	97 (17,2)	107 (19,0)	204 (18,1)
Irland	39 (6,9)	43 (7,7)	82 (7,3)
Neuseeland[a]	20 (3,6)	19 (3,4)	39 (3,5)
Großbritannien	63 (11,2)	50 (8,9)	113 (10,0)
Vereinigte Staaten	20 (3,6)	22 (3,9)	42 (3,7)

Quelle: (56)

a: Inkludiert einen Patienten, der zu einem Studienzentrum in Australien randomisiert wurde und anschließend nach Neuseeland umgezogen ist und dementsprechend sich in Neuseeland in ein Studienzentrum begab.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Studienmedikation

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). Die Behandlung mit Enzalutamid musste innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung begonnen werden. Wenn ein Patient in den Enzalutamid-Behandlungsarm randomisiert wurde und bereits ein NSAA erhielt, sollte die Therapie mit dem NSAA zum Zeitpunkt der Randomisierung beendet werden. Während der Studie konnte bei Patienten mit einem Prüfpräparat-assoziierten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignis mit Grad ≥ 3 nach den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*-Richtlinien (Version 4.03), welches sich nicht durch adäquate medizinische Intervention verbesserte, die Behandlung mit der verblindeten Studienmedikation unterbrochen werden. Nachfolgend konnte die Studienmedikation mit der ursprünglichen Dosierung (160 mg/Tag) bzw. einer reduzierten Dosis (120 mg bzw. 80 mg/Tag) fortgesetzt werden. Die Dosis der Studienmedikation konnte bei Vorliegen von chronischen Langzeit-UE des Grades 2 auf 120 mg/Tag im Ermessen des Prüfarztes des Studienzentrums reduziert werden. Die Dosisreduktion sowie die Begründung mussten in den Patientenakten festgehalten werden.

Patienten, die in die Kontrollgruppe randomisiert wurden, erhielten ein herkömmliches NSAA, d. h. Bicalutamid (50 mg täglich), Nilutamid (150 mg täglich) oder Flutamid (250 mg dreimal täglich). Die Wahl des NSAA lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Die Verabreichung des Arzneimittels sollte gemäß der jeweiligen Produktinformation und des Behandlungsstandards erfolgen. Die Gabe von Cyproteronacetat war nicht erlaubt. Die Verabreichung des NSAA sollte innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung begonnen werden, falls die Gabe nicht bereits vor Studieneinschluss erfolgte. Das NSAA sollte bis zum Fortschreiten der klinischen Erkrankung oder bis zur unzulässigen Toxizität fortgesetzt werden. Bei Auftreten von signifikanten Anomalien der Leberfunktion während der Behandlung ohne

einer alternativen Erklärung, sollte das NSAA gemäß der Produktinformationen abgesetzt werden. Zu den Anomalien der Leberfunktion zählten z. B. Transaminasen (AST oder ALT), welche über das 2- bis 3-fache des institutionellen ULN erhöht waren, oder auch ein Bilirubinwert, welcher über das Doppelte des ULN gestiegen war. Die erneute Behandlung mit einem NSAA konnte im Ermessen des Prüfarztes und mit angemessener Überwachung beginnen.

Alle Patienten in der Studie mussten zusätzlich zur Studienmedikation die bisherige ADT in Form einer operativen Kastration (bilaterale Orchiektomie) oder einer medikamentösen Kastration mittels eines LHRH-Analogons (u. a. Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin oder Degarelix) beibehalten. Die Auswahl lag im Ermessen des Prüfarztes. Die Verabreichung sollte gemäß den Produktinformationen erfolgen. Wenn ein LHRH-Analogon verwendet wurde, sollte es nicht früher als 12 Wochen vor Randomisierung und vorzugsweise innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Enzalutamid oder NSAA begonnen werden. Wenn ein Patient bereits eine ADT erhielt, sollte diese wie geplant fortgesetzt werden. Es war weder eine Dosisanpassung der LHRH noch eine intermittierende Hormontherapie erlaubt. Wenn eine chirurgische Kastration mittels bilateraler Orchiektomie anstelle einer LHRH erfolgen sollte, dann sollte dies weniger als 12 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt werden. Eine Orchiektomie war zu jeder Zeit nach der Randomisierung erlaubt, solange eine ADT bereits in Übereinstimmung mit den Protokollanforderungen veranlasst worden war.

Ebenfalls konnten alle Patienten in der Studie ENZAMET eine begleitende Chemotherapie mit Docetaxel erhalten. Patienten, die bereits vor Studienbeginn eine Behandlung mit Docetaxel begonnen hatten, waren für die ENZAMET-Studie geeignet, wenn sie Docetaxel in der Maximaldosis (75 mg/m^2) + ADT tolerierten und alle Zulassungskriterien für die Studie während der Behandlung mit Docetaxel erfüllten und mit nicht mehr als zwei Zyklen vor der Randomisierung behandelt wurden. Patienten, die einer der beiden Studiengruppen zugewiesen wurden und die Chemotherapie noch nicht begonnen hatten, sollten die erste Dosis Docetaxel mindestens vier Wochen nach Beginn der Enzalutamid-Behandlung und nicht später als sechs Wochen nach Randomisierung erhalten. Das Mindestintervall von vier Wochen sollte dazu dienen, dass keine signifikanten Hinweise auf eine Hepatotoxizität, die das Risiko einer Docetaxel-Toxizität erhöhen kann (Serum-ALT < 3 x *Upper Limit of Normal* [ULN] und Serumbilirubin war entweder < ULN oder < 1,5 x ULN, wenn der Patient Gilberts-Syndrom hatte) vorlagen. Das maximale Intervall von 6 Wochen nach der Randomisierung sollte sicherstellen, dass die Chemotherapie bis Woche 24 (*Follow-up*-Visite) abgeschlossen war. Patienten, die nicht in der Lage waren, Docetaxel mit einer Dosierung von 75 mg/m^2 zu beginnen, sollten in dieser Studie nicht mit einer begleitenden Docetaxel-Gabe behandelt werden. Docetaxel sollte alle 21 Tage über insgesamt sechs Zyklen mit einer Dosis von 75 mg/m^2 verabreicht werden, mit Dosisreduktionen und Änderungen wie angegeben. Für keinen Patienten waren mehr als zwei Dosisreduktionen von Docetaxel zugelassen. Wenn ein Patient, der mehr als zwei Dosisreduktionen aufwies, Toxizitäten hatte, die eine weitere Dosisreduktion erforderten, dann sollte die Behandlung mit Docetaxel beendet werden. Der Patient sollte dann mit einer ADT in Kombination mit NSAA oder Enzalutamid behandelt werden. Dosisanpassungen sollten gemäß der Klassifizierung vollzogen werden, welche den

höchsten Grad an Toxizitäten zeigte. Alle Toxizitäten sollten gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft werden. Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten wurden gemäß den herangezogenen Leitlinien vorgenommen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und Zeitpunkt des Todes aus jeglichem Grund. Bei Patienten ohne Tod wurde als Zensierungszeitpunkt ihr letztes bekanntes Lebensdatum am oder vor dem *Data Cut-Off* verwendet. Die sekundären Endpunkte der Studie bestanden aus dem „PSA-progressionsfreien Überleben“ (PSA-PFS; *Prostate Cancer Working Group 2* [PCWG2]-Kriterien), dem „klinischen progressionsfreien Überleben“ (erhoben anhand von Bildgebung, Symptomen, klinischen Anzeichen), der „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25, EQ-5D-5L)“ bzw. der „Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25)“ sowie der „Sicherheit“.

Statistische Methoden

Die finale Analyse des primären Endpunktes war zum Zeitpunkt des Eintritts von ungefähr 470 Todesfällen geplant.

Das Design beinhaltete weiterhin drei formale Interimsanalysen für das Gesamtüberleben bei 50 %, 67 % und 80 % der 470 Ereignisse unter Verwendung des Ansatzes einer *Lan-DeMets-Alpha Spending Function*. Die Zwischenanalysen ermöglichten eine frühzeitige Ablehnung der Nullhypothese. Die tatsächliche Anzahl der zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen beobachteten Ereignisse sollte zur Bildung der endgültigen Ablehnungsgrenze herangezogen werden. Unter der Annahme, dass die Nullhypothese nicht zurückgewiesen wurde, sollte die bedingte *Power* der Studie bei den Zwischenanalysen auch für das Gesamtüberleben berechnet werden. Das Protokoll sah vor, dass das *Independent Data and Safety Monitoring Committee* über folgende Aspekte beraten sollte:

1) die Ergebnisse der Zwischenanalysen des Gesamtüberlebens ergaben eindeutige Belege für einen Nutzen oder Schaden;

2) die bedingte *Power* der Studie (beurteilt zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen) war inakzeptabel niedrig (z. B. < 20 %);

3) die Zugangs-/Ereignisrate war nicht ausreichend, um die Studie in einem angemessenen Zeitraum abzuschließen;

4) die Häufigkeit schwerwiegender UEs (Grad 3 bis 5) im Enzalutamid-Behandlungsarm war im Vergleich zum Kontrollarm unannehmbar hoch;

5) die Häufigkeit komplizierter Neutropenien bei Patienten mit einer begleitenden Docetaxel-Therapie war bei den ersten 49 Patienten in jeder der beiden zufällig zugewiesenen Behandlungsgruppen inakzeptabel hoch;

6) es traten medizinische oder ethische Gründe auf, welche die weitere Durchführung der Studie beeinflussten.

Vorherige bzw. begleitende Behandlung und Patientenfluss

Alle anderen Endpunkte wurden zum Zeitpunkt der finalen Analyse des OS ausgewertet, was dem Datenschnitt am 28.02.2019 entsprach. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes lag die mediane Behandlungsdauer bei 29,47 Monaten unter Enzalutamid + ADT und 22,06 Monate im NSAA + ADT-Arm (siehe Tabelle 4-26). Insgesamt 225 Patienten (20,1 %) erhielten die Studienmedikation über mindestens 36 Monate hinweg, darunter 145 Patienten (25,8 %) im Enzalutamid + ADT-Arm und 80 Patienten (14,3 %) im NSAA + ADT-Arm.

Tabelle 4-26: Expositionsdauer der Studienmedikation in der Studie ENZAMET (*Safety*-Population)

	Enzalutamid + ADT (N = 563)	**NSAA + ADT (N = 558)**
Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation (Monate)		
Mittelwert (SD)	28,31 (12,66)	22,14 (12,83)
Median (Minimum; Maximum)	29,47 (0,1; 58,4)	22,06 (0,0; 58,6)

Quelle: (56)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

17 Patienten (1,5 %) erhielten eine vorhergehende zytotoxische Chemotherapie (10 Patienten [1,8 %] Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm und 7 Patienten [1,2 %] im NSAA + ADT-Arm). Diese zytotoxische Chemotherapie schloss eine adjuvante Chemotherapie ein, jedoch nicht eine Docetaxel-Chemotherapie bei metastasiertem Prostatakarzinom. Insgesamt 178 Patienten (15,8 %) erhielten Docetaxel (95 Patienten [16,9 %] im Enzalutamid + ADT-Arm und 83 Patienten [14,8 %] im NSAA + ADT-Arm) gegen die metastasierte Erkrankung vor Randomisierung.

Insgesamt für 500 Patienten (44,6 %) in der *Safety*-Population war eine begleitende Docetaxel-Behandlung geplant. Darunter befanden sich 254 Patienten (45,1 %) im Interventions- und 246 Patienten (44,1 %) im Kontrollarm. Die Anzahl der Patienten, denen tatsächlich mindestens einer Dosis einer begleitenden Docetaxel-Gabe verabreicht wurde, betrug 478 Patienten (42,6 %), davon 243 Patienten (43,2 %) im Enzalutamid + ADT-Arm und 235 Patienten (42,1 %) im NSAA + ADT-Arm. Die mediane Behandlungsdauer von Docetaxel betrug in der Enzalutamid + ADT-Gruppe 3,48 Monate und 4,11 Monate in der NSAA + ADT-

Gruppe. Von den 243 (Enzalutamid + ADT) bzw. 235 (NSAA + ADT) Patienten, die Docetaxel erhielten, konnte mindestens die Hälfte der Patienten über alle sechs Zyklen hinweg behandelt werden (siehe Tabelle 4-27).

Tabelle 4-27: Behandlung mit Docetaxel in der Studie ENZAMET (*Safety*-Population)

	Enzalutamid + ADT (N = 563)	**NSAA + ADT (N = 558)**
Anzahl an Patienten, die zu einer begleitenden Behandlung mit Docetaxel stratifiziert wurden, n (%)		
Geplant	254 (45,1)	246 (44,1)
Anzahl an Patienten, die mindestens eine Dosis der begleitenden Behandlung mit Docetaxel erhielten, n (%)		
Gesamt	243 (43,2)	235 (42,1)
Seit Randomisierung	241 (42,8)	235 (42,1)
Dauer der Docetaxel-Behandlung (Monate)		
n	241	235
Mittelwert (SD)	3,43 (0,97)	3,62 (0,87)
Median (Minimum; Maximum)	3,48 (0,7; 5,5)	4,11 (0,7, 5,1)
Anzahl an erhaltenen Zyklen der Docetaxel-Behandlung, n (%)		
0	320 (56,8)	323 (57,9)
1	8 (1,4)	5 (0,9)
2	10 (1,8)	6 (1,1)
3	17 (3,0)	13 (2,3)
4	20 (3,6)	8 (1,4)
5	29 (5,2)	22 (3,9)
6	157 (27,9)	180 (32,3)
> 6	2 (0,4)	1 (0,2)

Quelle: (56)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Insgesamt behielten 362 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (64,3 %) und 202 Patienten im NSAA + ADT-Arm (35,9 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 28. Februar 2019 die Studienmedikation bei. In der Interventionsgruppe unter Enzalutamid + ADT brachen insgesamt 201 Patienten (35,7 %) die Studienmedikation ab. In der NSAA + ADT-Gruppe waren es fast doppelt so viele mit 63,3 % der Patienten (356 Patienten). Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand darin, dass eine Krankheitsprogression einsetzte. In der NSAA + ADT-Gruppe lag der Anteil an Patienten, die die Studienmedikation aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen hatten, fast doppelt so hoch wie in der Enzalutamid + ADT-Gruppe (43,4 % versus 22,6 %) (siehe Tabelle 4-28).

Tabelle 4-28: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ENZAMET (ITT-Population)

	Enzalutamid + ADT (N = 563) n (%)	**NSAA + ADT (N = 562) n (%)**
Behandlungsphase der Studie		
andauernd	362 (64,3)	202 (35,9)
abgebrochen	201 (35,7)	356 (63,3)
keine Studienmedikation erhalten	0 (0,0)	4 (0,7)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Unerwünschtes Ereignis	33 (5,9)	14 (2,5)
Tod	6 (1,1)	7 (1,2)
Lost to Follow-up	0 (0)	0 (0,0)
Krankheitsprogression	127 (22,6)	244 (43,4)
Arztpräferenz	13 (2,3)	58 (10,3)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	14 (2,5)	27 (4,8)
Andere Gründe	8 (1,4)	6 (1,1)

Quelle: (56)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation im Kontext des Anwendungsgebietes

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Studienpopulation der Studie ENZAMET auf diejenigen Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm eingeschränkt, für welche eine begleitende Docetaxel-Behandlung nicht geplant war (mITT-Arm: 309 Patienten) und im Rahmen der m*Safety*-Population mindestens eine Dosis der Studienmedikation Enzalutamid erhielten (m*Safety*-Arm: 320 Patienten). Der Docetaxel + NSAA + ADT-Arm beinhaltete hingegen im mITT-Arm all diejenigen mHSPC-Patienten, für welche eine begleitende Behandlung mit Docetaxel vorgesehen war und die keinen Zyklus Docetaxel vor Randomisierung erhalten haben (mITT: 171 Patienten). Für die m*Safety*-Population wurden alle Patienten herangezogen, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation Docetaxel erhielten und ebenfalls keinen Zyklus Docetaxel vor Randomisierung bekommen haben (160 Patienten). Dadurch bedingt, dass nicht alle Patienten mit einer geplanten begleitenden Docetaxel-Behandlung auch tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ist die modifizierte Sicherheitspopulation gemäß dem *As treated*-Prinzip in der Gruppe der Patienten ohne begleitende Docetaxel-Behandlung jeweils größer als die mITT-Population. Von den 160 Patienten im Kontrollarm erhielten 160 Patienten Bicalutamid (100,0 %) als NSAA, 2 Patienten Flutamid (1,3 %), ein Patient Cyproteron (0,6 %) und ein Patient Cyproteronacetat (0,6 %) (beinhaltet Mehrfachzählungen). (57)

Die Tabelle 4-24 zeigt, dass sowohl die Patientencharakteristika als auch die medizinische Vorgeschichte in beiden Behandlungsarmen (Enzalutamid + ADT versus Docetaxel + NSAA + ADT) der Studie ENZAMET vereinzelte Unterschiede aufweist. Nichtsdestotrotz werden die beiden Behandlungsarme als hinreichend vergleichbar angesehen, um diese im Rahmen der Nutzenbwertung zu untersuchen.

Im Median betrug das Alter der relevanten Patientenpopulation in der Studie ENZAMET im Interventionsarm 70,0 Jahre, im Kontrollarm lag es bei 66,0 Jahren. Betrachtet man die regionale Verteilung der Patienten, so waren 66,3 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 57,9 % (Docetaxel + NSAA + ADT) außerhalb von Nordamerika und Europa lokalisiert. Generell wiesen die Patienten einen guten ECOG *Performance Status* auf: Je Behandlungsarm konnte weniger als ein Drittel der Patienten dem Status 1 (26,9 % [Enzalutamid + ADT] versus 28,7% [Docetaxel + NSAA + ADT]) zugeordnet werden. Einen ECOG Status 2 wiesen lediglich 1,6 % der Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm versus 0,0 % der Patienten im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm auf. Alle anderen Patienten wiesen den Status 0 auf. Hinsichtlich des *Gleason-Score* bei Diagnose hatten mehr als die Hälfte der Patienten einen Wert ≥ 8 (54,0 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 62,0 % [Docetaxel + NSAA + ADT]). Bei 12,3 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm war der *Gleason-Score* unbekannt. Unter den Patienten wurde bei 36,9 % (Enzalutamid + ADT) gegenüber eines deutlich höheren Anteils mit 73,7 % in der Docetaxel + NSAA + ADT-Gruppe eine hohe Tumorlast diagnostiziert, der restliche Anteil an Patienten hatte dementsprechend eine niedrige Tumorlast. Nahezu alle Patienten erhielten entweder keine vorherige Therapie mit einer ADT (86,4 % [Enzalutamid + ADT] vs. 95,3 % [Docetaxel + NSAA + ADT]) oder der Beginn lag weniger

als drei Monate vor Studienbeginn zurück (1,3 % [Enzalutamid + ADT] vs. 0,6 % [Docetaxel + NSAA + ADT]). Die Dauer der vorliegenden Prostatakarzinomerkrankung war unter Enzalutamid + ADT im Durchschnitt mit 33,9 Monaten vs. 16,6 Monate (Docetaxel + NSAA + ADT) deutlich länger. Die durchschnittliche Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (3,3 Monate [Enzalutamid + ADT] vs. 2,3 [Docetaxel + NSAA + ADT]) war zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Unter den mit Enzalutamid + ADT behandelten Patienten hatten 71,8 % Metastasen in den Knochen, mit weitem Abstand gefolgt von Lungenmetastasen bei 8,1 % der Patienten. Im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm waren etwas höhere Anteile mit 87,1 % (Knochen) und 11,1 % (Lunge) festzustellen. Etwas mehr als ein Drittel (36,2 %) der Patienten im Interventionsarm wies vier und mehr Knochenmetastasen auf. Der Anteil im Kontrollarm war hingegen mit 69,6 % deutlich höher. Die meisten Patienten wiesen keine vorherige Bestrahlung auf (62,8 % [Enzalutamid + ADT] versus 77,2 % [Docetaxel + NSAA + ADT]). Allerdings haben 86,4 % der Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm sowie 87,1 % im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm eine vorherige Operation erfahren. Insgesamt können sich demnach hinsichtlich der Mehrzahl der Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen der ENZAMET-Studie feststellen lassen. Zudem muss berücksichtigt werden, dass aufgrund der geringeren Patientenzahlen im Kontrollarm die Prozentwerte einer größeren Schwankung unterliegen. Unterschiede in der Tumorlast ergeben sich durch den durchgeführten Vergleich der Patienten mit und ohne begleitende Docetaxel-Behandlung, welche insbesondere bei Patienten mit einer hohen Tumorlast geplant war. Dies spiegelte sich gleichzeitig auch in der Anzahl an Knochenmetastasen sowie dem *Gleason-Score* wider.

Vergleicht man die Behandlungsdauern der relevanten Patientenpopulation in der Studie ENZAMET, so ist diese im Enzalutamid + ADT-Arm im Median um 26,2 Monate länger als im Kontrollarm (30,4 Monate [Enzalutamid + ADT] versus 4,2 Monate [Docetaxel + NSAA + ADT]). Bei den Beobachtungsdauern der Wirksamkeitsendpunkte zeigen sich längere Beobachtungsdauern unter Enzalutamid + ADT mit medianen 2,8–3,0 Monaten Unterschied. Auch hinsichtlich der PRO-Endpunkte war eine längere Nachbeobachtung im Enzalutamid + ADT-Arm zu beobachten. Dieser Unterschied lag bei medianen 5,7 Monaten. Im Rahmen der *Safety-Reporting-Period* ergaben sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Diese betrug im Enzalutamid + ADT-Arm 31,4 Monate versus 4,5 Monate unter Docetaxel + NSAA + ADT, welches einem Unterschied von 26,9 Monaten entspricht. Bei Betrachtung der *Safety-Reporting-Period* als Patientenjahre, war ebenfalls ein Unterschied zu verzeichnen (814,8 Jahre [Enzalutamid + ADT] vs. 54,8 Jahre [Docetaxel + NSAA + ADT]) (siehe Tabelle 4-29).

Tabelle 4-29: Beobachtungszeiten der jeweiligen Endpunktkategorien in der relevanten Patientenpopulation der Studie ENZAMET – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten)

Studie ENZAMET	**N**	**Enzalutamid + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**	**N**	**Docetaxel + NSAA + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**
Behandlungsdauer				
Behandlungsdauer[a] – mITT Population	309	30,4 30,3 (13,95) 0/58	171	N = 160 (11 fehlend) 4,2 3,9 (0,88) 1/5
Behandlungsdauer – m*Safety* Population	320	30,4 30,1 (14,03) 0/58	160	4,2 3,9 (0,88) 1/5
Beobachtungsperioden				
Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie[b] – mITT Population	309	33,9 34,8 (11,51) 1/59	171	30,9 29,9 (8,60) 2/50
Radiographisches progressionsfreies Überleben, Klinisches progressionsfreies Überleben[c] – mITT Population	309	33,3 34,6 (11,50) 1/58	171	30,5 29,7 (8,56) 1/50
PSA progressionsfreies Überleben[d] *– mITT Population*	309	33,3 34,7 (11,49) 1/59	171	30,5 29,7 (8,56) 1/50
Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 und PR25[e] *– mITT-Population*	309	27,9 29,1 (13,81) 0/58	171	22,2 21,2 (10,73) 0/47
Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D[e] *– mITT-Population*	309	27,9 29,1 (13,83) 0/58	171	22,2 21,2 (10,73) 0/47
Safety-Reporting Period[f] – m*Safety* Population	320	31,4 30,6 (14,67) 0/61	160	4,5 4,1 (1,01) -1[g]/5
Safety-Reporting Period basierend auf Patientenjahren – m*Safety* Population	320	814,8	160	54,8

Quelle: (57)

a: Die Behandlungsdauer im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm ist definiert als (Datum des Datenschnittes/Tag der letzten Dosis minus Tag der ersten Dosis) + 1 geteilt durch 30,4375. Die Behandlungsdauer im Docetaxel + NSAA + ADT-Behandlungsarm ist definiert als (Datum des Datenschnittes/Tag der letzten Dosis von Docetaxel + 21 Tage minus Tag der ersten Dosis von Docetaxel) geteilt durch 30,4375.

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

c: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, dem letzten bildgebenden Verfahren oder dem Datenschnitt, je nachdem was zuerst eintrat.

d: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, der letzten PSA-Beurteilung oder dem Datenschnitt, je nachdem was zuerst eintrat.

e: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, der letzten PRO-Beurteilung oder dem Datenschnitt, je nachdem was zuerst eintrat.

Studie ENZAMET	N	Enzalutamid + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)	N	Docetaxel + NSAA + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)
f: Die *Safety Reporting Period* war definiert als die Zeit von der ersten Dosierung bis zum Zeitpunkt der letzten Dosierung + 30 Tage oder der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem was zuerst eintrat. g: Bei zwei Patienten im Docetaxel-Behandlungsarm ist der Wert negativ, da ein Monat vor Iniitierung der Docetaxel-Behandlung bereits eine neue antineoplastische Therapie verabreicht wurde. Diese beiden Patienten sind nachfolgend in den Sicherheitsauswertungen nicht berücksichtigt. Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale;* Max.: Maximum; Min.: Minimum; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PRO: *Patient Reported Outcomes*; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)				

Insgesamt behielten 209 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (67,6 %) und 58 Patienten im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm (33,9 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 28.02.2019 die Studienmedikation bei. In der Interventionsgruppe brachen insgesamt 100 Patienten (32,4 %) und in der Kontrollgruppe ein wenig mehr als doppelt so viele mit 66,1 % der Patienten (113 Patienten) die Studienmedikation ab. Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation basierte bei den Patienten auf einer Krankheitsprogression (52,0 % [Enzalutamid + ADT] vs. 72,6 % [Docetaxel + NSAA + ADT]) (siehe Tabelle 4-30).

Tabelle 4-30: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population)

	Enzalutamid + ADT (N = 309), n (%)	Docetaxel + NSAA + ADT (N = 171), n (%)
Behandlungsphase der Studie		
andauernd	209 (67,6)	58 (33,9)
abgebrochen	100 (32,4)	113 (66,1)
keine Studienmedikation erhalten	0 (0,0)	0 (0,0)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Unerwünschtes Ereignis	20 (20,0)	5 (4,4)
Tod	5 (5,0)	2 (1,8)
Krankheitsprogression	52 (52,0)	82 (72,6)
Arztpräferenz	8 (8,0)	15 (13,3)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	9 (9,0)	7 (6,2)
Andere Gründe	6 (6,0)	2 (1,8)
Quelle: (57) Abkürzung: ADT: Androgendeprivationstherapie; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen		

Tabelle 4-31: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der relevanten Patientenpopulation des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie ENZAMET erhielten (modifizierte *Safety*-Population)

Begleitmedikamente	Enzalutamid + ADT (N = 320)	Docetaxel + NSAA + ADT (N = 160)
Anzahl der Patienten, welche mindestens ein Begleitmedikament bekamen	320 (100,0 %)	160 (100,0 %)
Endokrine Therapie (ATC: L02)	317 (99,1 %)	158 (98,8 %)
Gonadotropin-*Releasing*-Hormon-Analoga (ATC: L02AE)	303 (94,7 %)	145 (90,6 %)
Goserelin	176 (55,0 %)	80 (50,0 %)
Leuprorelin	118 (36,9 %)	62 (38,8 %)
Andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel (ATC: L02BX)	30 (9,4 %)	29 (18,1 %)
Degarelix	30 (9,4 %)	29 (18,1 %)
Antiandrogene (ATC: L02BB)	23 (7,2 %)	22 (13,8 %)
Antineoplastische Mittel (ATC: L01)	10 (3,1 %)	159 (99,4 %)
Taxane (ATC: L01CD)	1 (0,3 %)	159 (99,4 %)
Docetaxel	1 (0,3 %)	159 (99,4 %)
Analgetika (ATC: N02)	83 (25,9 %)	52 (32,5 %)
Salicylsäure und Derivate (ATC: N02BA)	31 (9,7 %)	25 (15,6 %)
Acetylsalicylsäure	31 (9,7 %)	25 (15,6 %)
Anilide (ATC: N02BE)	37 (11,6 %)	16 (10,0 %)
Paracetamol	37 (11,6 %)	16 (10,0 %)
Natürliche Opium-Alkaloide (ATC: N02AA)	22 (6,9 %)	20 (12,5 %)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (ATC: C10)	64 (20,0 %)	32 (20,0 %)
HMG-CoA-Reduktasehemmer (ATC: C10AA)	56 (17,5 %)	30 (18,8 %)
Atorvastatin	25 (7,8 %)	17 (10,6 %)
Antithrombotische Mittel (ATC: B01)	56 (17,5 %)	34 (21,3 %)
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin (ATC: B01AC)	36 (11,3 %)	25 (15,6 %)
Acetylsalicylsäure	31 (9,7 %)	25 (15,6 %)

Begleitmedikamente	Enzalutamid + ADT (N = 320)	Docetaxel + NSAA + ADT (N = 160)
Stomatologika (ATC: A01)	45 (14,1 %)	44 (27,5 %)
Andere Mittel zur oralen Lokalbehandlung (ATC: A01AD)	39 (12,2 %)	35 (21,9 %)
Acetylsalicylsäure	31 (9,7 %)	25 (15,6 %)
Corticosteroide zur oralen Lokalbehandlung (ATC: A01AC)	5 (1,6 %)	18 (11,3 %)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensinsystem (ATC: C09)	61 (19,1 %)	32 (20,0 %)
ACE-Inhibitoren (ATC: C09AA)	25 (7,8 %)	19 (11,9 %)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen (ATC: M02)	49 (15,3 %)	35 (21,9 %)
Zubereitungen mit Salicylsäure-Derivaten (ATC: M02AC)	31 (9,7 %)	25 (15,6 %)
Acetylsalicylsäure	31 (9,7 %)	25 (15,6 %)
Ophthalmika (ATC: S01)	42 (13,1 %)	36 (22,5 %)
Corticosteroide, rein (ATC: S01BA)	12 (3,8 %)	19 (11,9 %)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen (ATC: A02)	54 (16,9 %)	22 (13,8 %)
Protonenpumpenhemmer (ATC: A02BC)	47 (14,7 %)	15 (9,4 %)
Mineralstoffe (ATC: A12)	44 (13,8 %)	32 (20,0 %)
Calcium (ATC: A12AA)	20 (6,3 %)	17 (10,6 %)
Psycholeptika (ATC: N05)	33 (10,3 %)	25 (15,6 %)
Vitamine (ATC: A11)	33 (10,3 %)	21 (13,1 %)
Vitamin D und Analoga (ATC: A11CC)	29 (9,1 %)	18 (11,3 %)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (ATC: R03)	27 (8,4 %)	20 (12,5 %)
Glukokortikoide (ATC: R03BA)	10 (3,1 %)	16 (10,0 %)
Beta-Blocker (ATC: C07)	29 (9,1 %)	16 (10,0 %)
Vasoprotektoren (ATC: C05)	19 (5,9 %)	22 (13,8 %)
Corticosteroide (ATC: C05AA)	7 (2,2 %)	19 (11,9 %)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung (ATC: H02)	13 (4,1 %)	24 (15,0 %)
Glucocorticoide (ATC: H02AB)	11 (3,4 %)	24 (15,0 %)
Rhinologika (ATC: R01)	15 (4,7 %)	23 (14,4 %)
Corticosteroide (ATC: R01AD)	13 (4,1 %)	20 (12,5 %)
Corticosteroide dermatologische Zubereitungen (ATC: D07)	14 (4,4 %)	20 (12,5 %)

Begleitmedikamente	Enzalutamid + ADT (N = 320)	Docetaxel + NSAA + ADT (N = 160)
Otologika (ATC: S02)	10 (3,1 %)	24 (15,0 %)
Corticosteroide (ATC: S02BA)	7 (2,2 %)	18 (11,3 %)
Antidiarrhoika, intestinale antiinflammatorische und anti-infektive Wirkstoffe (ATC: A07)	15 (4,7 %)	16 (10,0 %)
Ophthalmologische und otologische Zubereitungen (ATC: S03)	7 (2,2 %)	20 (12,5 %)
Corticosteroide (ATC: S03BA)	6 (1,9 %)	18 (11,3 %)
Quelle: (57) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Inwieweit die demografischen Daten und Charakteristika zu Beginn der ENZAMET-Studie mit der mHSPC-Population in Deutschland vergleichbar sind, ist nur bedingt zu beurteilen. Es gibt jedoch keine Anhaltspunkte, warum sich die Patienten in Deutschland in ihren Charakteristika von der Studienpopulation unterscheiden sollten.

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 4-32: 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			
ENZAMET	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ENZAMET

In der Studie ENZAMET fand die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 nach erfolgter *Screening*-Periode statt. Die Probanden wurden beim *Screening* im gesicherten, zentralisierten Randomisierungssystem erfasst, welches einen Patienten entweder dem Enzalutamid-Arm oder dem NSAA-Arm mithilfe einer einfachen Randomisierung (im Verhältnis 1:1) zuordnete, sofern der Unterschied zwischen den Gruppen in der Gesamtanzahl für dieses Stratifikationsprofil des Patienten innerhalb von ± 3 lag. Anderenfalls wurde dieser Patient der Gruppe mit der kleineren Gesamtanzahl zugeordnet.

Bei der Studie ENZAMET handelt es sich um eine offene Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfärzte verblindet waren. Allerdings betrachtete die *Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group* die nicht verblindeten Wirksamkeitsergebnisse als hochsensible Informationen und ergriff angemessene Maßnahmen, um sie vertraulich zu behandeln. Der Zugriff auf die Daten der Behandlungszuordnung wurde eingeschränkt, um so eine Verzerrung zu minimieren. Entwürfe von Tabellen / Analysen zu Wirksamkeitsendpunkten sollten für die Überprüfung durch das *Independent Data and Safety Monitoring Committee* unter Verwendung von *Dummy*-Behandlungszuweisungen erstellt oder gepoolt für die randomisierten Behandlungsgruppen dargestellt werden. Anlässe, in denen Tabellierungen / Analysen von Wirksamkeitsendpunkten entsprechend der tatsächlichen Behandlungszuordnung (für eine Zwischenanalyse und / oder die finale Analyse durch das *Independent Data and Safety Monitoring Committee*) erstellt wurden, sollten dokumentiert werden. Eine zentrale klinische Überprüfung der Ergebnisse der Endpunkte wurde

durchgeführt, ohne dass die Behandlungszuweisungen in den Überprüfungsergebnissen enthalten waren. Der Zugang zur Analyse-Programmierumgebung war auf befugtes Personal beschränkt.

Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Effekte identifiziert.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach 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 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)	Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)	Symptomatisches progressionsfreies Überleben	PSA progressionsfreies Überleben	Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes	Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
ENZAMET	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25	EQ-5D-5L VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ C30	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ PR25	Unerwünschte Ereignisse (UE)
ENZAMET	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	UE von besonderem Interesse	UE nach SOC und PT	Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Schwerwiegende UE	Abbruch der Studienmedikation	
ENZAMET	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

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 (OS)“ – 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 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben (OS)“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Das Gesamtüberleben war definiert als der Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes aus jeglichem Grund. Für Patienten, welche zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben waren, wurde die Gesamtüberlebenszeit zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem der Patient am Leben war oder dem Datum des Datenschnittes der Analyse, je nachdem was zuerst eintrat, zensiert. Der Überlebensstatus wurde nach Abbruch der Studienmedikation im Rahmen einer Langzeitnachbeobachtung, welche alle 12 Wochen stattfand, mittels einer Studienvisite untersucht. Sofern der Patient die Studienvisiten beenden wollte, wurde dieser gebeten zu erlauben, dass der Patientenstatus periodisch über kontinuierliche Studienvisiten oder Telefonkontakt oder über den Hausarzt, medizinische Patientenakten, regionsspezifische Krebs- und/oder Sterberegister nachvollzogen wird. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
Abkürzungen: mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; mITT: *Modified Intention-to-Treat;* OS: Gesamtüberleben	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfärzte erhoben werden kann. Die fehlende Verblindung ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse irrelevant und führt zu keiner Verzerrung auf Endpunktebene.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Gesamtüberleben (OS)					
ENZAMET	50/309 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	37/171 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,58; 1,49] p = 0,7541

Quelle: (58)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der *Adult Comorbidity Evaluation*-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; OS: Gesamtüberleben
Alle Angaben beziehen sich auf die mITT-Population.

Innerhalb des Vergleichs zwischen Enzalutamid + ADT und einer Behandlung mit Docetaxel + NSAA + ADT ergab sich in der Studie ENZAMET zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT, allerdings ohne statistische Signifikanz (HR = 0,93 (95 %-KI [0,58; 1,49]); p = 0,7541). Dies gilt auch für den Anteil der bis zum Datenschnitt aufgetretenen Todesfälle, der unter Enzalutamid + ADT (16,2 %) numerisch niedriger war als im Kontrollarm (21,6 %).

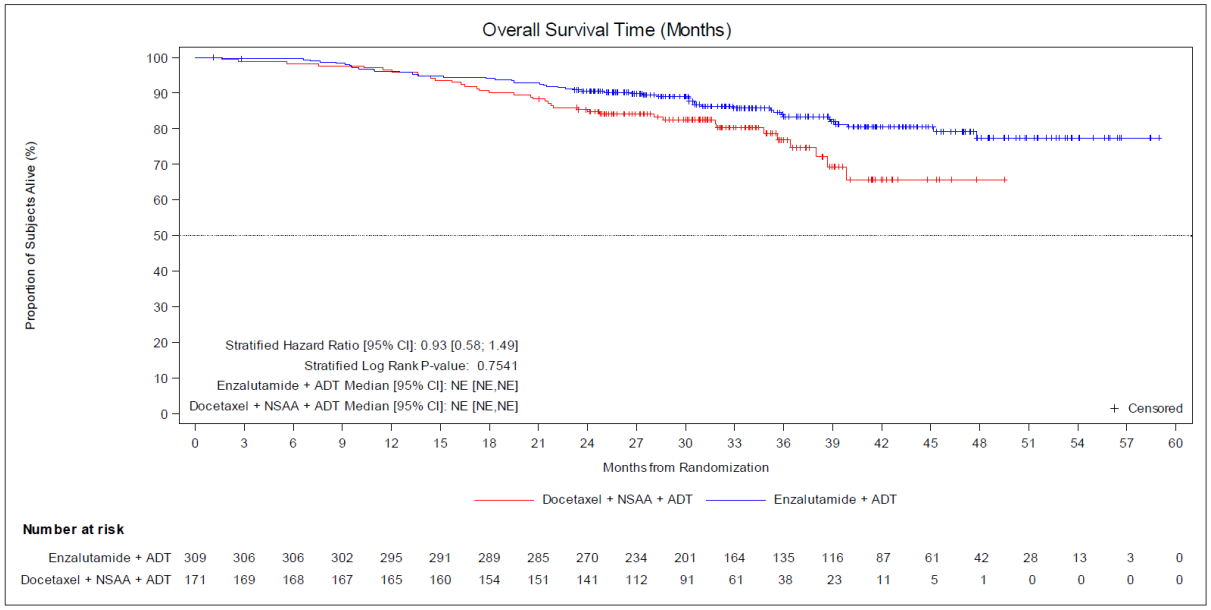


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS) – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (59)

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 für diesen Endpunkt 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 „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Der Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ wurde *post-hoc* definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur radiographischen Krankheitsprogression bestätigt anhand einer Bildgebung (nach RECIST Version 1.1 für Weichteilerkrankungen oder PCWG2 für Knochenmetastasen). Bildgebungen (mittels Computertomographie [CT] / Magnetresonanztomographie [MRT] des Abdomens und Beckens, Röntgen-Thorax oder CT des Thorax, Ganzkörper-Knochenszintigraphie) fanden innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung sowie zum Zeitpunkt der Progression (PSA und klinische Progression) sowie am Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als einer Progression statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung beinhaltete.
Abkürzungen: CT: Computertomographie mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MRT: Magnetresonanztomographie, PCWG2: *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* 2, PSA: Prostataspezifisches Antigen; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Für die Beurteilung einer radiographischen Progression liegen klar definierte Kriterien nach RECIST Version 1.1 oder PCWG2 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Diese Einstufung ist im Einklang mit der Bewertungspraxis des IQWiG, welches zu der Schlussfolgerung kommt, dass die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten besitzt. (60)

Der Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel *(Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)					
ENZAMET	46/309 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/171 (32,7)	n. e. [39,79; n. e.]	0,46 [0,29; 0,71] p = 0,0005

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; rPFS: radiographisches progressionsfreies Überleben
Alle Angaben beziehen sich auf die mITT-Population.

Das mediane „radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS)" wurde in beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie ENZAMET noch nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,46 (95 %-KI [0,29; 0,71], p = 0,0005) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid-Gruppe. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter Enzalutamid somit ein um 54 % reduziertes Risiko für eine radiographische Progression im Vergleich zur Kontrollgruppe.

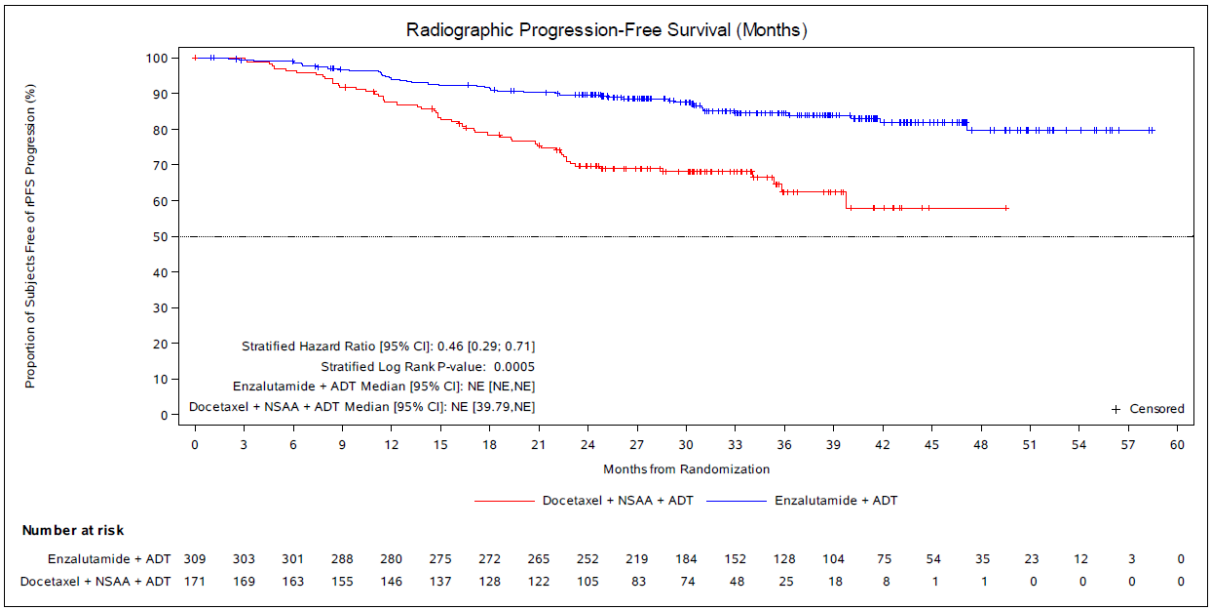


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

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 „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Das klinische progressionsfreie Überleben war *post-hoc* definiert als das Intervall vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten klinischen Nachweises einer klinischen Progression oder des Todes aus jeglichem Grund (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) oder bis zum Zeitpunkt der letzten bekannten Nachbeobachtung (*Follow-Up*) ohne klinische Progression (an diesem Punkt wurde die Beobachtung zensiert). Der Zeitpunkt der Zensierung ist das späteste der folgenden Ereignisse: • der Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Patienten während der Behandlungsphase, in welcher der Status der klinischen Progression mit „Nein“ verzeichnet ist und • der späteste während der *Follow-Up*-Phase erhobene Zeitpunkt, an dem zuletzt bekannt ist, dass der Patient keine Progression erlitten hat. Die klinische Progression wird durch die Entwicklung von Symptomen, die auf das Fortschreiten der Krebserkrankung zurückzuführen sind, oder die Initiierung einer anderen Tumortherapie für Prostatakarzinom definiert. Ergänzend wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse der Endpunkt entsprechend der Definition im Studienbericht einschließlich dem Nachweis einer Progression auf Basis bildgebender Verfahren (PCWG2-Kriterien für Knochenmetastasen und RECIST-Kriterien Version 1.1 für Weichteilmetastasen) berechnet. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.

Abkürzungen: mITT: *Modified Intention-to-Treat*; PCWG2: *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* 2; RECIST: *Response Evaluation Criteria Solid Tumors*

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)					
ENZAMET	74/309 (23,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100/171 (58,5)	23,23 [21,16; 33,61]	0,38 [0,27; 0,54] p < 0,0001
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Sensitivitätsanalyse (ergänzende Darstellung)					
ENZAMET	76/309 (24,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	100/171 (58,5)	22,93 [20,80; 33,61]	0,39 [0,27; 0,54] p < 0,0001

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

Hinsichtlich des klinischen progressionsfreien Überlebens (cPFS) traten in der Studie ENZAMET unter Enzalutamid + ADT (23,9 % [74/309]) weniger Ereignisse einer klinischen Progression auf als unter Docetaxel + NSAA + ADT (58,5 % [100/171]). Die mediane Zeit bis zu einer klinischen Progression wurde nur im Vergleichsarm erreicht (23,23 Monate (95 %-KI [21,16; 33,61]). Folglich ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 0,38 (95 %-KI [0,27; 0,54]), p < 0,0001). Die Einzelkomponenten des Endpunkts cPFS sind der Tabelle 4-42 zu entnehmen.

Das Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse einschließlich der Berücksichtigung von bildgebenden Verfahren bestätigt (HR = 0,39 (95 %-KI [0,27; 0,54]), p < 0,0001). Die jeweiligen Einzelkomponenten sind in Tabelle 4-44 dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)– Einzelkomponenten der Sensitivitätsanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ENZAMET

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**ADT + NSAA**		**Enzalutamid + ADT vs. ADT + NSAA**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Einzelkomponente – Entwicklung von karzinombedingten Symptomen					
ENZAMET	61/309 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	67/171 (39,2)	35,65 [33,38; n. e.]	0,47 [0,32; 0,70] p = 0,0001
Einzelkomponente – Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom					
ENZAMET	5/309 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/171 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,09 [0,03; 0,25] p < 0,0001
Einzelkomponente – Tod ohne dokumentierte klinische Progression					
ENZAMET	8/309 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/171 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,24; 4,68] p = 0,9298

Quelle: (63)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)– Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ENZAMET

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**ADT + NSAA**		**Enzalutamid + ADT vs. ADT + NSAA**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Einzelkomponente – Radiographische Progression					
ENZAMET	42/309 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	48/171 (28,1)	n. e. [35,84; n. e.]	0,43 [0,27; 0,70] p = 0,0004
Einzelkomponente – Entwicklung von karzinombedingten Symptomen					
ENZAMET	22/309 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/171 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,20; 0,68] p = 0,0011
Einzelkomponente – Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom					
ENZAMET	4/309 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/171 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,04; 0,38] p < 0,0001
Einzelkomponente – Tod ohne dokumentierte klinische Progression					
ENZAMET	8/309 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/171 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,33; 10,61] p = 0,4706

Quelle: (64)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

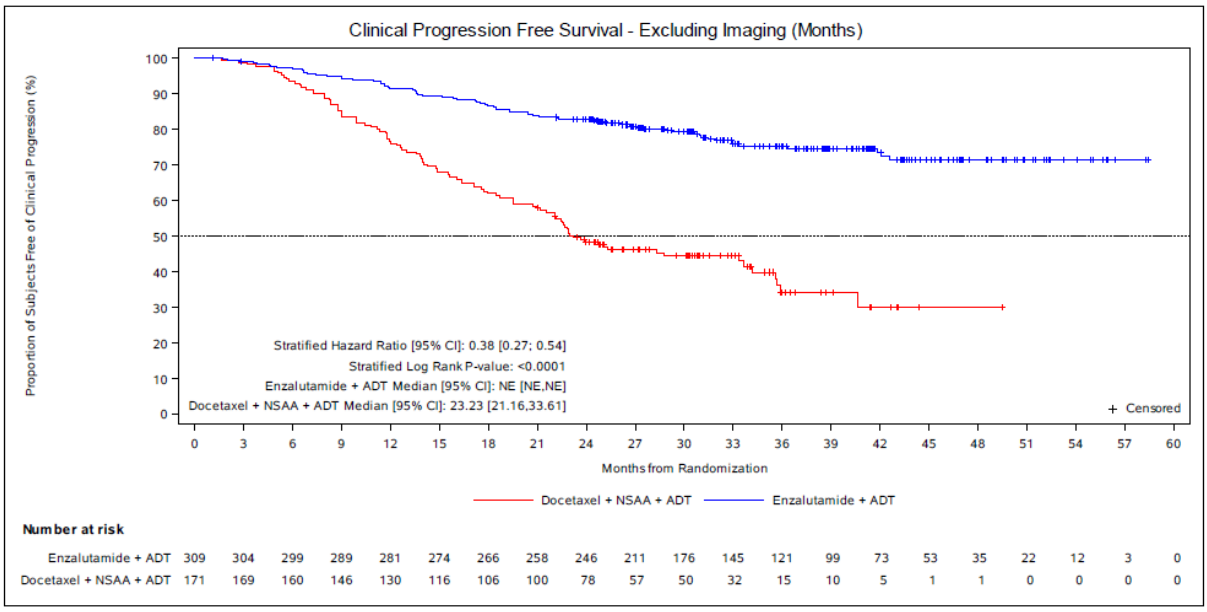


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

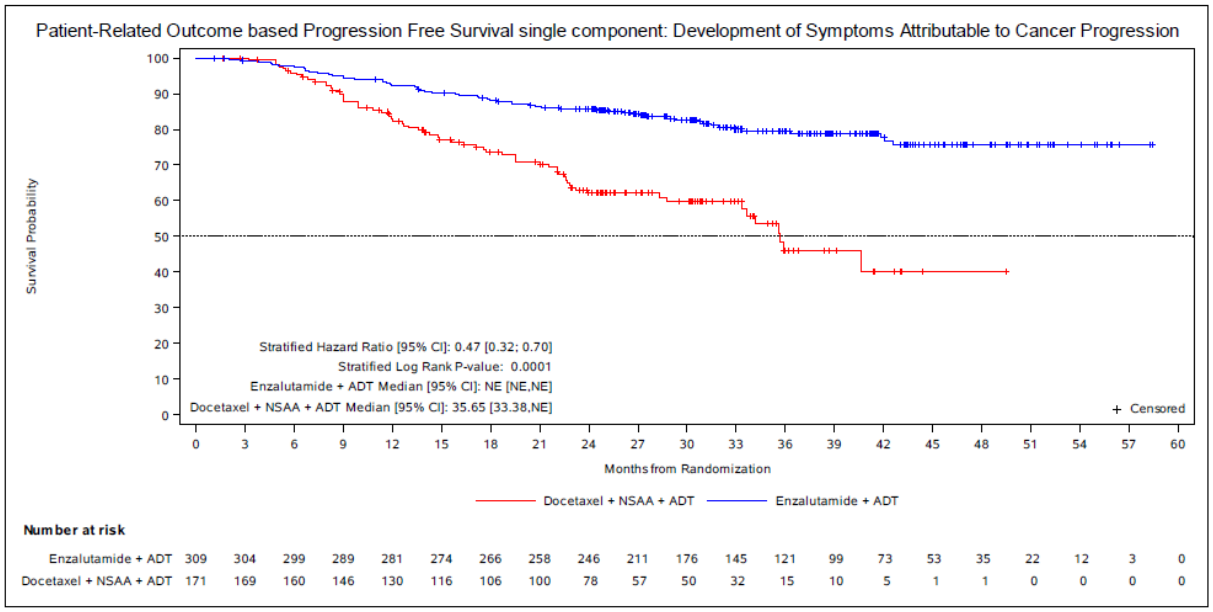


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Entwicklung von karzinombedingten Symptomen“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (65)

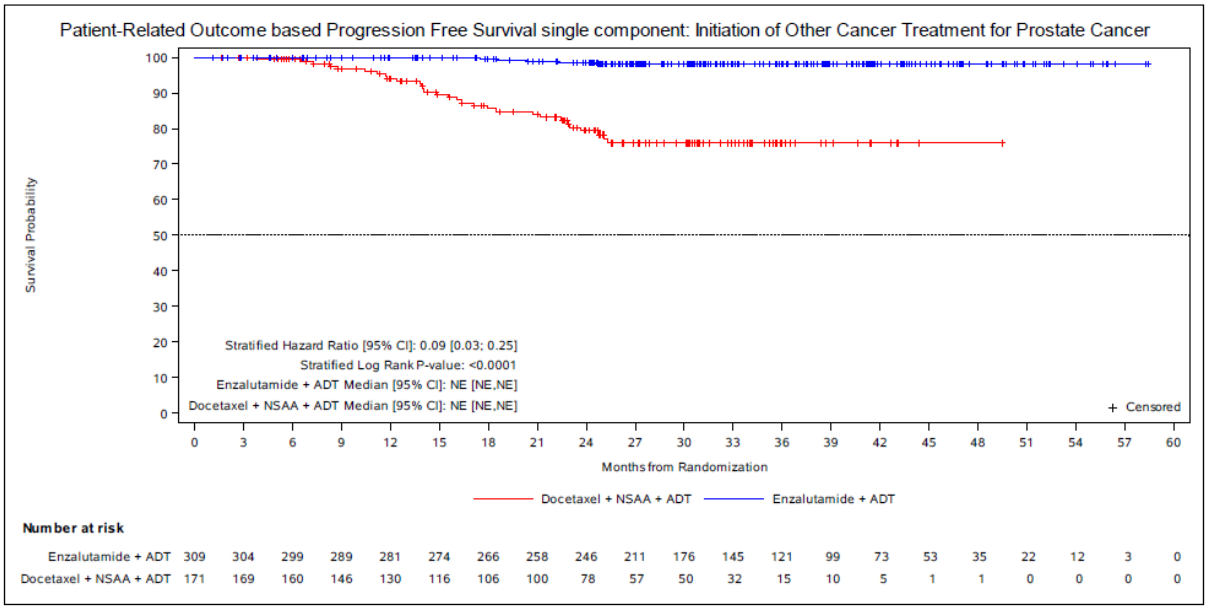


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (65)

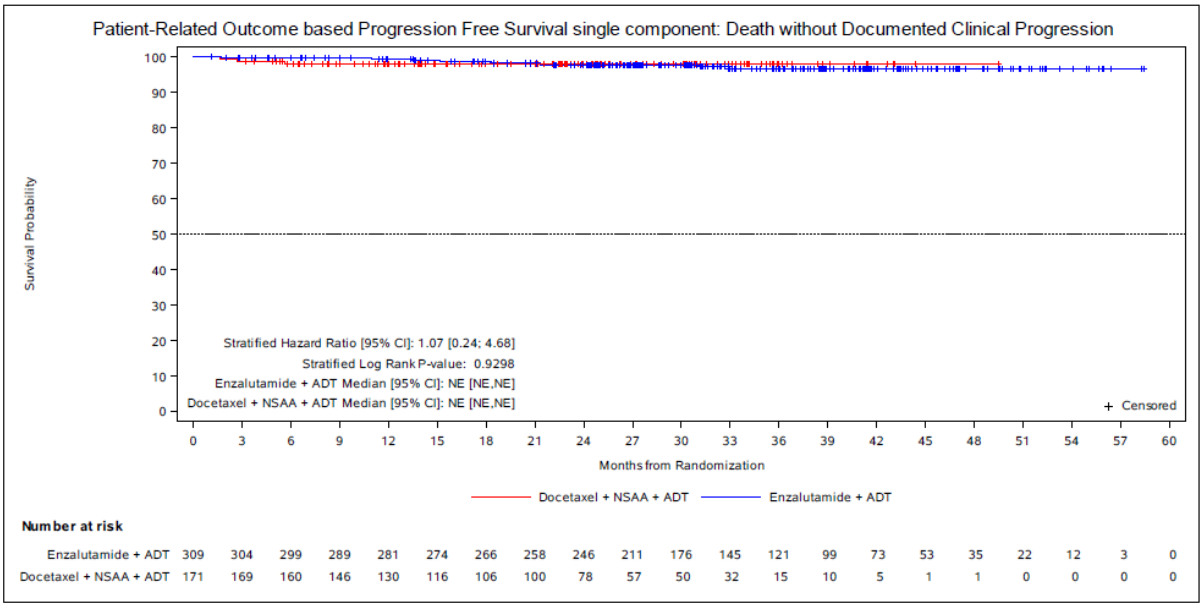


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Tod ohne dokumentierte klinische Progression“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (65)

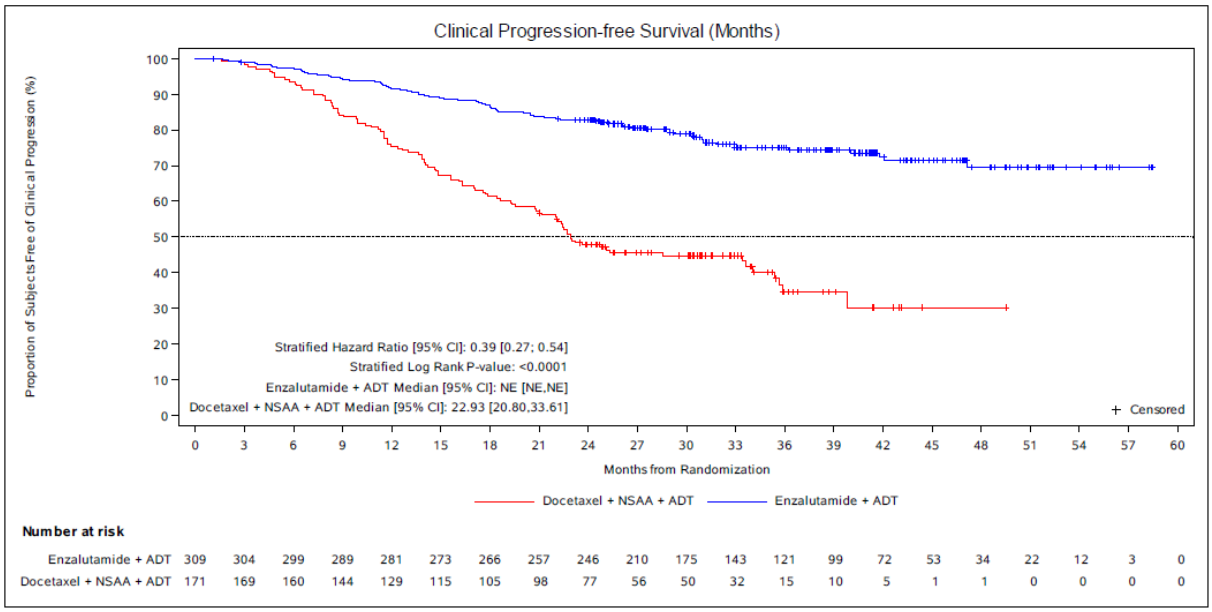


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS; Sensitivitätsanalyse) – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

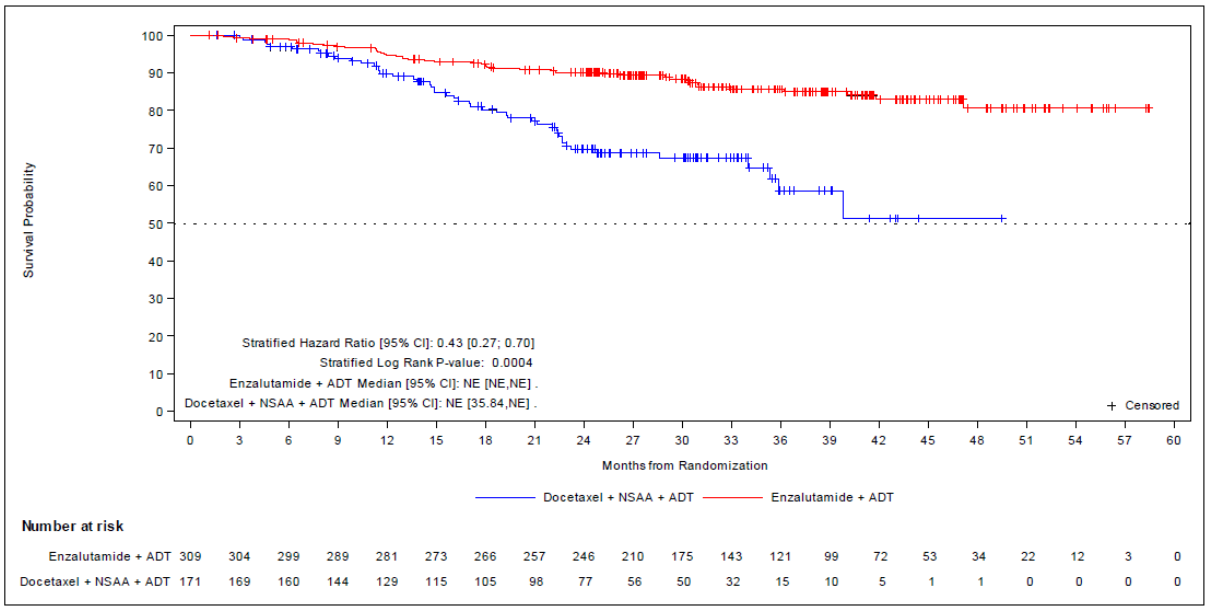


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS; Sensitivitätsanalyse) – Einzelkomponente radiographische Progression“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (66)

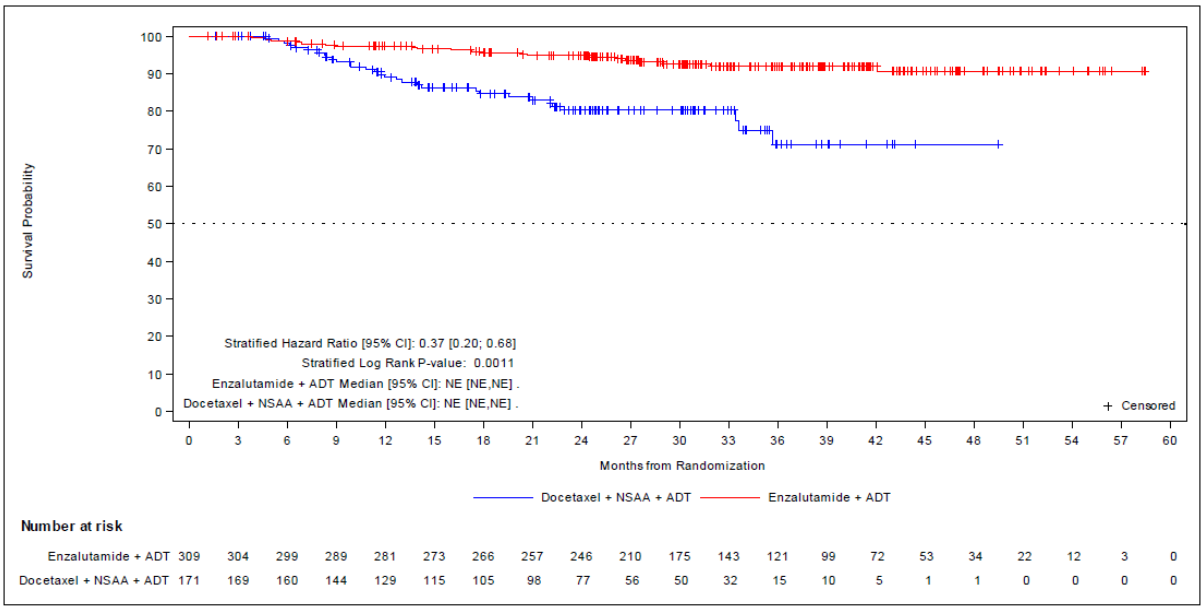


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS; Sensitivitätsanalyse) – Einzelkomponente Entwicklung von karzinombedingten Symptomen“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (66)

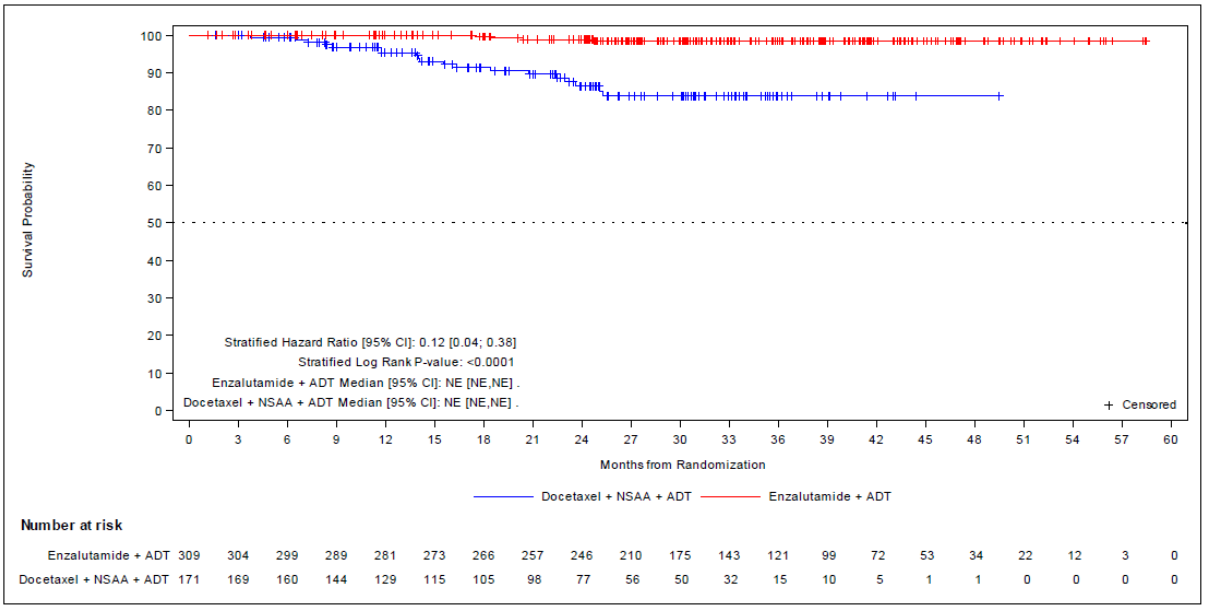


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS; Sensitivitätsanalyse) – Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (66)

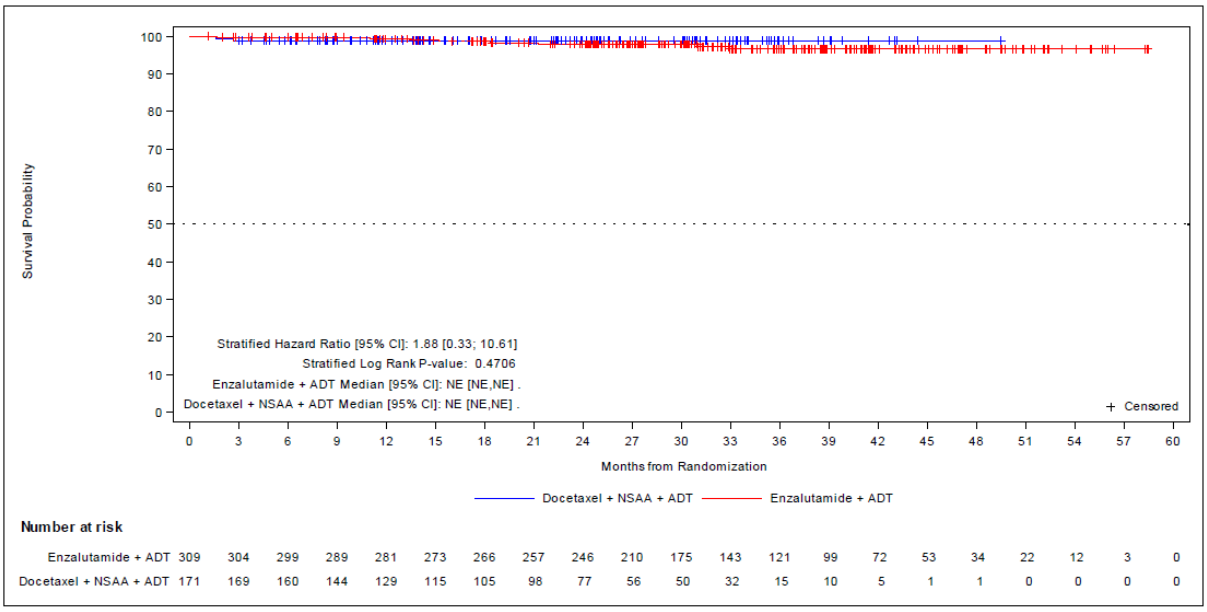


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS; Sensitivitätsanalyse) – Tod ohne dokumentierte klinische Progression“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (66)

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.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Das symptomatische progressionsfreie Überleben wurde in der Studie ENZAMET *post-hoc* definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Entwicklung von Symptomen, die auf das Fortschreiten der Krebserkrankung zurückzuführen sind, oder den Tod jeglicher Ursache (je nachdem was zuerst eintrat). Patienten, die bis zum Zeitpunkt der letzten bekannten Nachbeobachtung (*Follow-Up*) keine symptomatische Progression aufwiesen, wurden zensiert. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
Abkürzungen: mITT: *Modified 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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Symptomatisches progressionsfreies Überleben					
ENZAMET	47/309 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	47/171 (27,5)	n. e. [35,65; n. e.]	0,57 [0,36; 0,90] p = 0,0151
Symptomatisches progressionsfreies Überleben (Einzelkomponente – Entwicklung von karzinombedingten Symptomen)					
ENZAMET	40/309 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/171 (26,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,32; 0,84] p = 0,0071
Symptomatisches progressionsfreies Überleben (Einzelkomponente – Tod)					
ENZAMET	7/309 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/171 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,29; 9,99] p = 0,5504

Quelle: (64)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

Hinsichtlich des symptomatischen progressionsfreien Überlebens traten in der Studie ENZAMET unter Enzalutamid + ADT (15,2 % [47/309]) prozentual weniger Ereignisse einer symptomatischen Progression auf als unter Placebo + ADT (27,5 % [47/171]). Die mediane Zeit bis zu einer symptomatischen Progression wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Insgesamt ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 0,57 (95 %-KI [0,36; 0,90]), p = 0,0151).

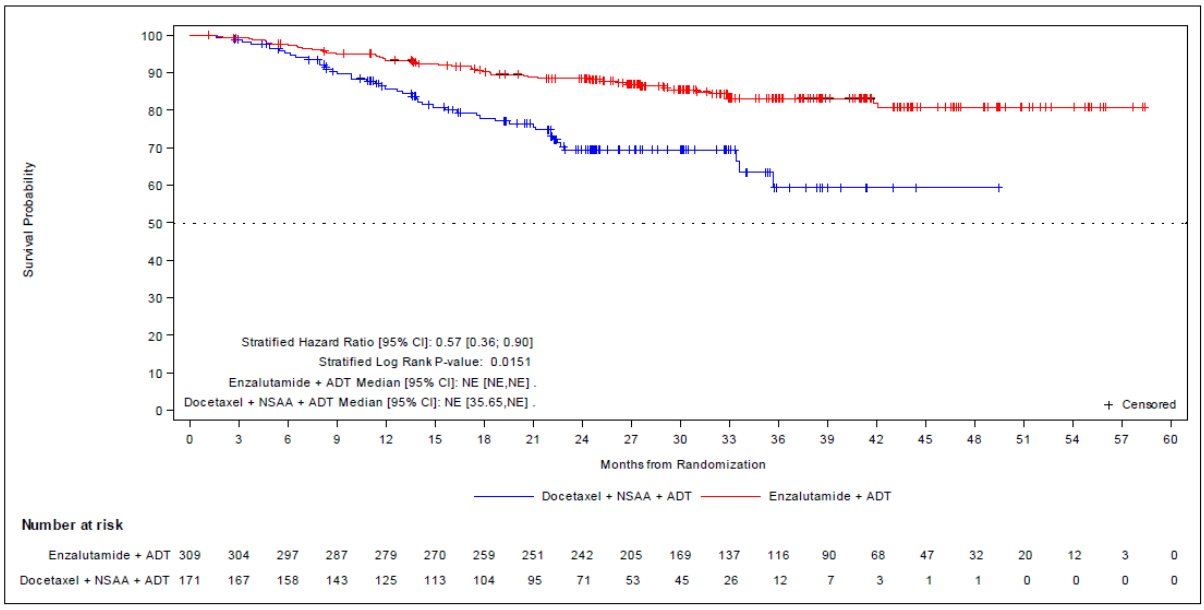


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (66)

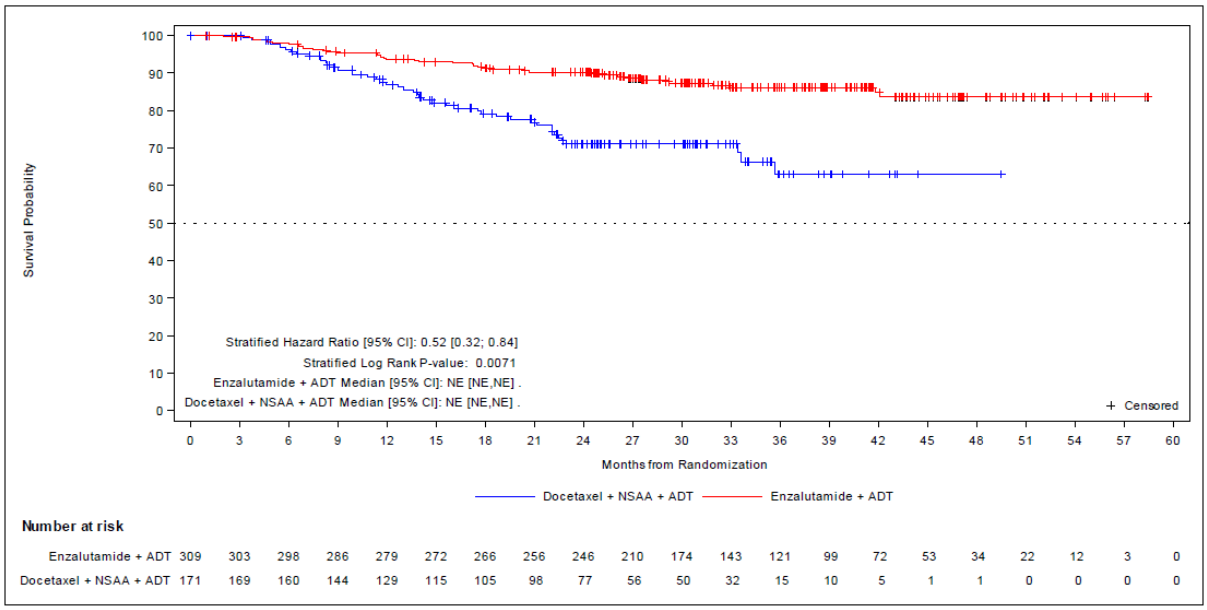


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Entwicklung von karzinombedingten Symptomen – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (66)

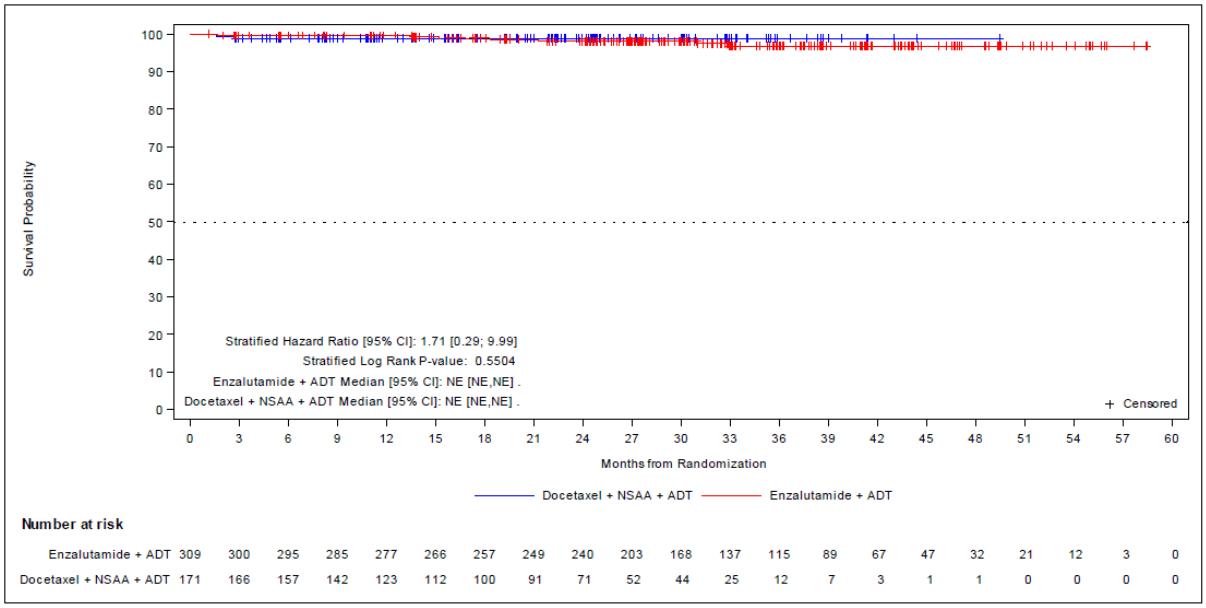


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Tod – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (66)

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.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „PSA progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Das PSA progressionsfreie Überleben war definiert als das Intervall vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Nachweises einer PSA-Progression, einer klinischen Progression oder des Todes aus jeglichem Grund (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) oder bis zum Zeitpunkt des letzten PSA-Tests ohne PSA-Progression (an diesem Zeitpunkt wurde der Patient zensiert). Eine PSA-Progression war dabei definiert als ein Anstieg von ≥ 25 % und ein absoluter Anstieg von ≥ 2 ng/mL über den Tiefpunkt (d. h. den niedrigsten gemessenen PSA-Wert nach *Baseline* oder zu *Baseline*), der durch einen zweiten aufeinanderfolgenden Wert mindestens drei Wochen später bestätigt werden musste. Die klinische Progression wird durch eine radiographische Krankheitsprogression, bestätigt anhand einer Bildgebung (nach RECIST Version 1.1 für Weichteilerkrankungen oder PCWG2 für Knochenmetastasen), die Entwicklung von Symptomen, die auf das Fortschreiten der Krebserkrankung zurückzuführen sind, oder die Initiierung einer anderen Tumortherapie für Prostatakarzinom definiert. Eine Erhebung des PSA-Wertes fand bei *Screening*, zu *Baseline*, an Tag 29 und darauffolgend alle 12 Wochen bis zur Progression statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung bis zur Progression beinhaltete.
Abkürzungen: mITT: *Modified Intention-to-Treat*; PCWG2: *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* 2; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RECIST: *Response Evaluation Criteria Solid Tumors*	

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Für die Beurteilung einer PSA sowie klinischen Progression liegen klar definierte Kriterien vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Diese Einstufung ist im Einklang mit der Bewertungspraxis des IQWiG, welches zu der Schlussfolgerung kommt, dass die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten besitzt. (60)

Der Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
PSA progressionsfreies Überleben					
ENZAMET	81/309 (26,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	106/171 (62,0)	22,14 [19,35; 25,86]	0,40 [0,29; 0,56] p < 0,0001

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die mITT-Population.

Das mediane PSA progressionsfreie Überleben bei Patienten der Enzalutamid-Behandlungsgruppe wurde in der Studie ENZAMET noch nicht erreicht (95 %-KI [n. e.; n. e.]), im Vergleich zu 22,14 Monaten (95 %-KI [19,35; 25,86]) in der Docetaxel + NSAA + ADT-Gruppe. Die HR war mit einem Wert von 0,40 (95 %-KI [0,29; 0,56], p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid-Gruppe. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter Enzalutamid somit ein um 60 % reduziertes Risiko für eine PSA-Progression im Vergleich zur Docetaxel + NSAA + ADT-Gruppe.

Wie der Tabelle 4-51 entnommen werden kann, basiert der Unterschied des kombinierten Endpunktes ebenso primär auf einer PSA-Progression, welche überwiegend als erstes Ereignis aufgetreten ist.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population; Studie ENZAMET)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Einzelkomponente – PSA-Progression					
ENZAMET	50/309 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	73/171 (42,7)	33,08 [22,70; n. e.]	0,38 [0,25; 0,57] p < 0,0001
Einzelkomponente – Klinische Progression (radiographische Progression)					
ENZAMET	15/309 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/171 (10,5)	n. e. [33,79; n. e.]	0,45 [0,20; 1,00] p = 0,0466
Einzelkomponente – Klinische Progression (Entwicklung von krebsbezogenen Symptomen)					
ENZAMET	8/309 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/171 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,15; 1,48] p = 0,1959
Einzelkomponente – Klinische Progression (Initiierung einer anderen Krebsbehandlung für das Prostatakarzinom)					
ENZAMET	1/309 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/171 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,05 [0,01; 0,51] p = 0,0018
Einzelkomponente – Tod ohne dokumentierte Krankheitsprogression					
ENZAMET	7/309 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/171 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,29; 9,99] p = 0,5504

Quelle: (63)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die mITT-Population.

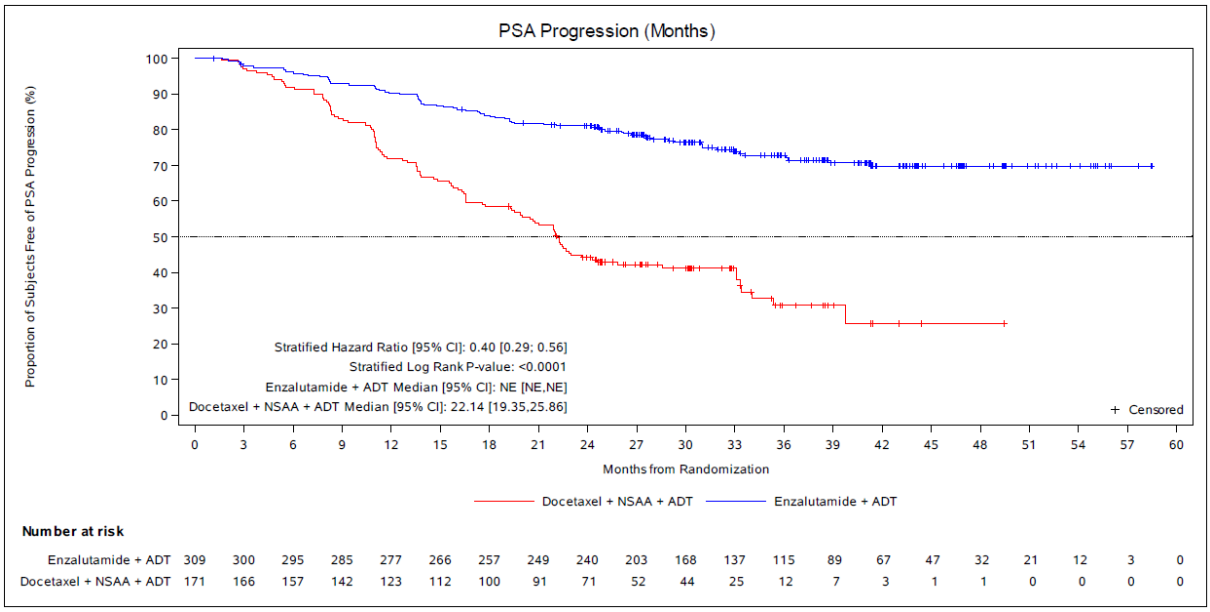


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

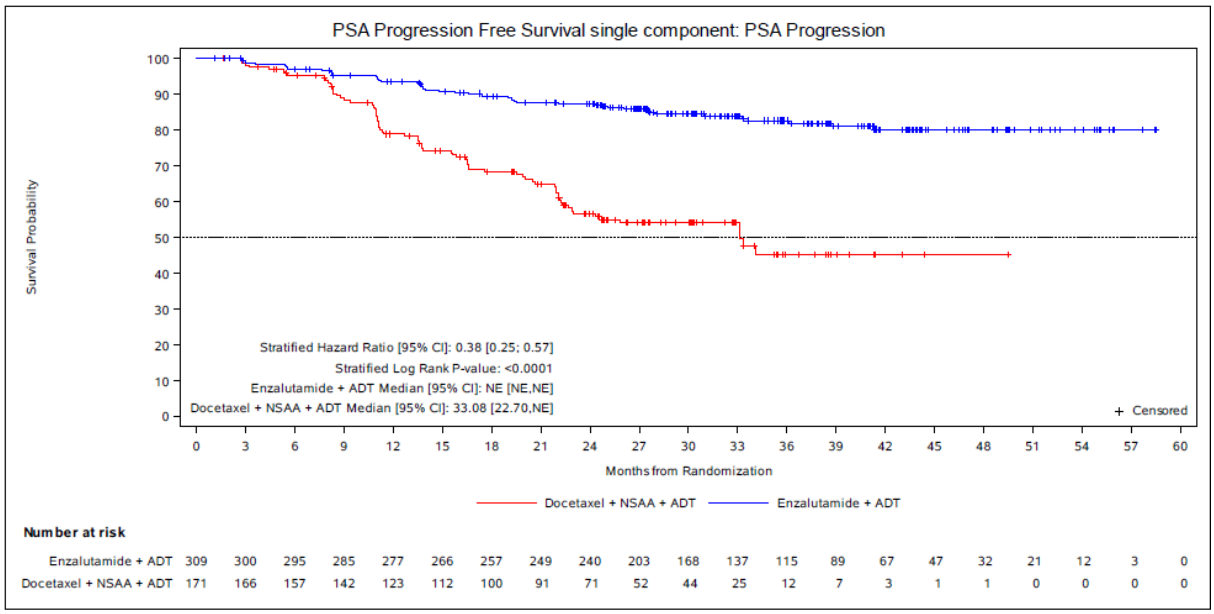


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente PSA-Progression“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (65)

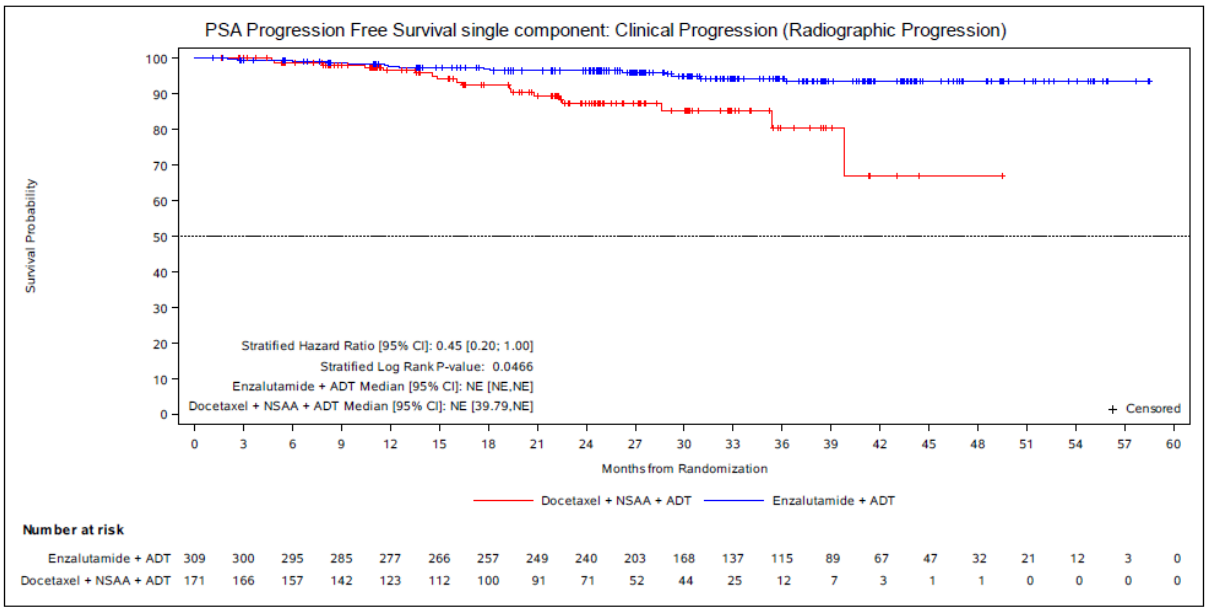


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Klinische Progression (radiographische Progression)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (65)

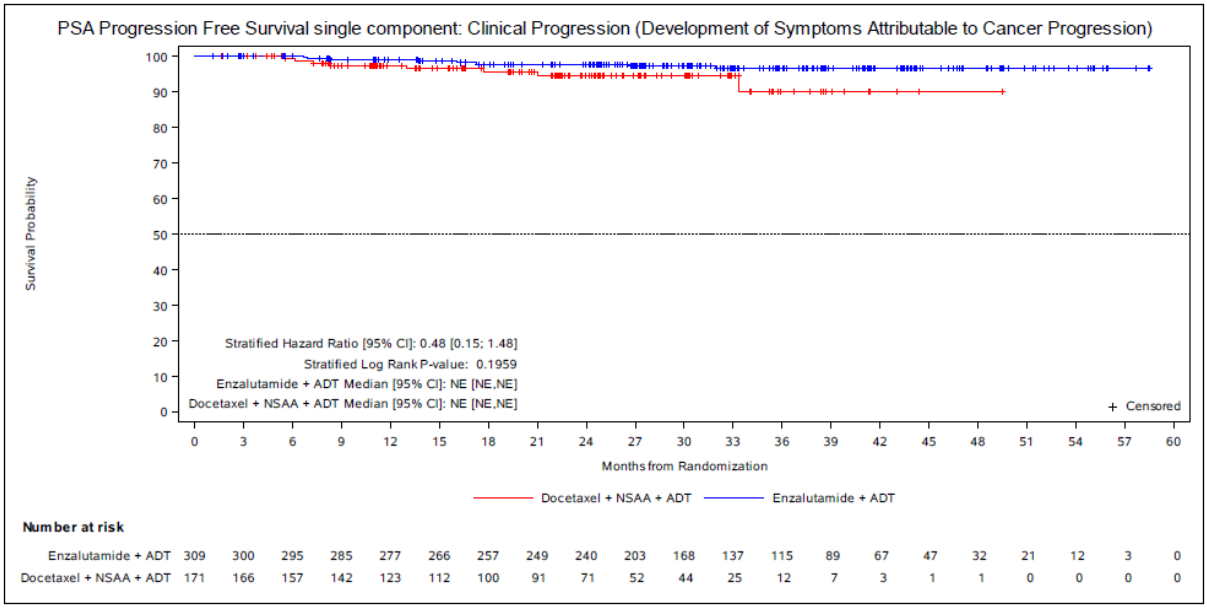


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Klinische Progression (Entwicklung von krebsbezogenen Symptomen)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (65)

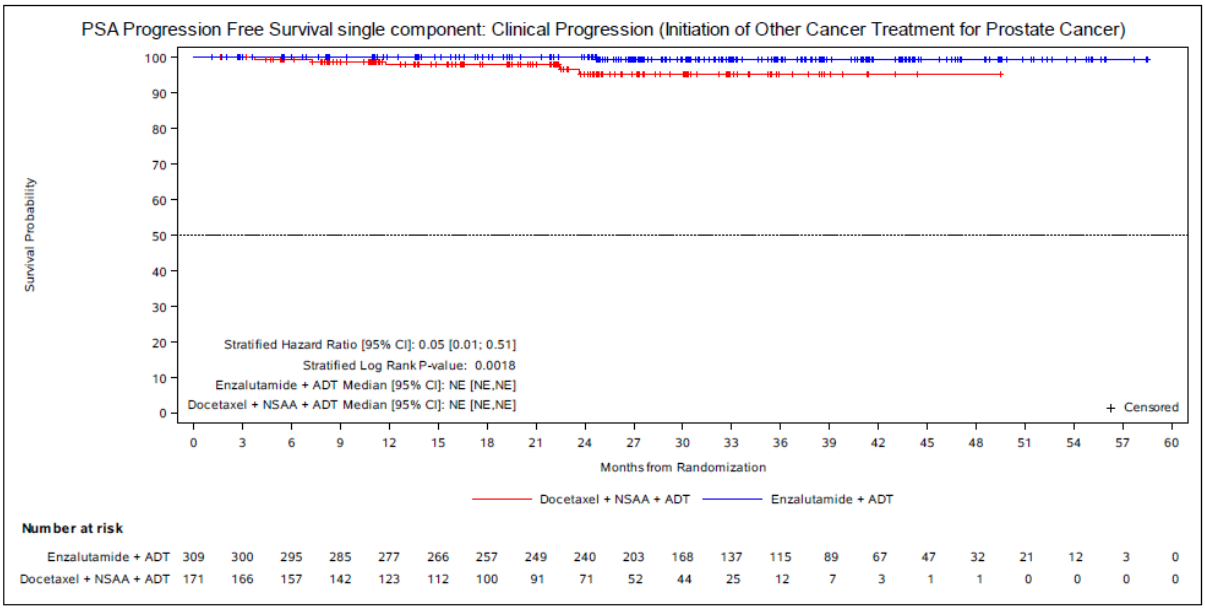


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Klinische Progression (Initiierung einer anderen Krebsbehandlung für das Prostatakarzinom)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (65)

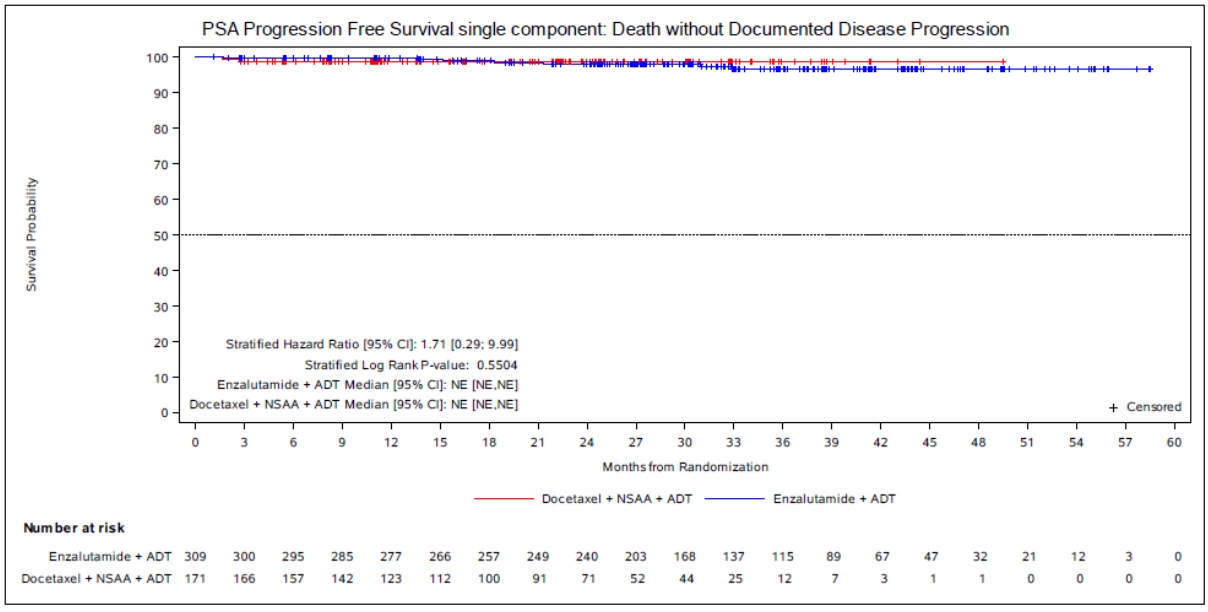


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Tod ohne dokumentierte Krankheitsprogression“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (65)

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.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Die Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes war *post-hoc* definiert als die Zeit von der Randomisierung der Patienten mit einem nachweisbaren (≥ 0,2 ng/mL) PSA-Wert zu *Baseline* bis zur nicht Nachweisbarkeit (< 0,2 ng/mL) unter der Behandlung. Es wurden nur Ergebnisse von PSA-Proben berücksichtigt, die vor Beginn jeglicher neuen Prostatakarzinomtherapie entnommen wurden. Patienten mit einem nachweisbaren PSA-Wert wurden zum Zeitpunkt der letzten PSA-Probe zensiert. Bei Patienten mit einem nicht nachweisbaren PSA-Wert zu Studienbeginn und bei Patienten ohne PSA-Erhebung nach Studienbeginn, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Eine Erhebung des PSA-Wertes fand bei *Screening*, zu *Baseline*, an Tag 29 und darauffolgend alle 12 Wochen bis zur Progression statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung bis zur Progression beinhaltete.
Abkürzungen: mITT: *Modified Intention-to-Treat*; PSA: Prostataspezifisches Antigen	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Für die Beurteilung der Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des des PSA-Wertes lag ein klar definiertes Kriterium von < 0,2 ng/mL vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Diese Einstufung ist im Einklang mit der Bewertungspraxis des IQWiG, welches zu der Schlussfolgerung kommt, dass die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten besitzt. (60)

Der Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml					
ENZAMET	208/309 (67,3)	3,02 [2,83; 5,39]	88/171 (51,5)	8,28 [5,78; 10,64]	1,56 [1,19; 2,06] p = 0,0013

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die mITT-Population.

Die Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm erreichten mit medianen 3,02 Monaten (95 %-KI [2,83; 5,39]) im Vergleich zu medianen 8,28 Monaten (95 %-KI [5,78; 10,64]) im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm früher eine Senkung des PSA-Wertes unter die Nachweisbarkeitsgrenze. Dieser Unterschied war mit einer HR von 1,56 (95 %-KI [1,19; 2,06], p = 0,0013) statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid + ADT.

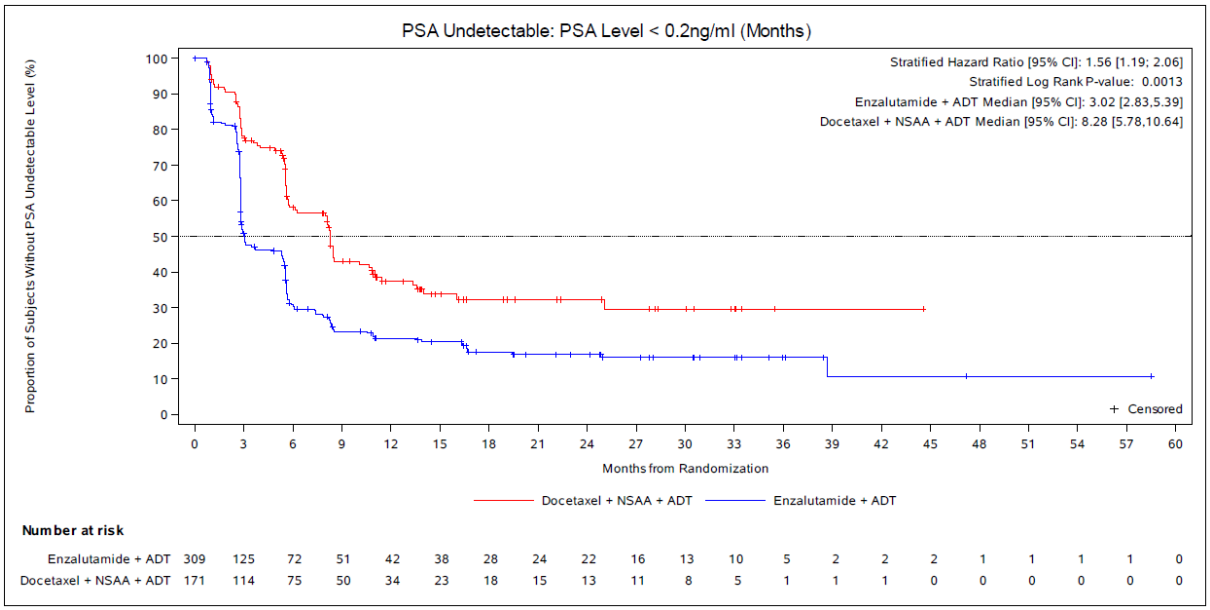


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

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.

4.3.1.3.1.2.6 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 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie war *post-hoc* definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Verabreichung der ersten Dosis der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie. Die Bewertung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie basierte auf den Informationen, die auf den elektronischen Prüfbogenseiten zur (neuen) Prostatakarzinomtherapie zu allen antineoplastischen Therapien, einschließlich zytotoxischer Therapien und Hormontherapien, gesammelt wurden, die im Anschluss an die Studienmedikation für die Behandlung des Prostatakarzinoms eingeleitet wurden. Bei Patienten, die nach der Randomisierung keine neue antineoplastische Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms erhielten, wurde die Zeit bis zum Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zum Datum der letzten Visite oder zum Datum der Randomisierung (je nachdem, was zuletzt auftrat) zensiert. 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 mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
Abkürzungen: mITT: *Modified 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 4-56: 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde daher insgesamt mit hoch 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 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie					
ENZAMET	63/309 (20,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	95/171 (55,6)	25,76 [22,08; 35,91]	0,36 [0,25; 0,52] p < 0,0001
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich der Todesfälle)					
ENZAMET	79/309 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	98/171 (57,3)	25,30 [21,85; 34,27]	0,43 [0,30; 0,60] p < 0,0001

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes zeigte sich in der ENZAMET-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT. Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde dabei lediglich im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm mit 25,76 Monaten (95 %-KI [22,08; 35,91]) erreicht. Die Patienten unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine um 64 % reduzierte Wahrscheinlichkeit auf, im Untersuchungszeitraum eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen (HR = 0,36 (95 %-KI [0,25; 0,52]), p < 0,0001). Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT blieb ebenfalls bei Einbeziehung der bis zum Datenschnitt aufgetretenen Todesfälle erhalten (HR = 0,43 (95 %-KI [0,30; 0,60]), p < 0,0001).

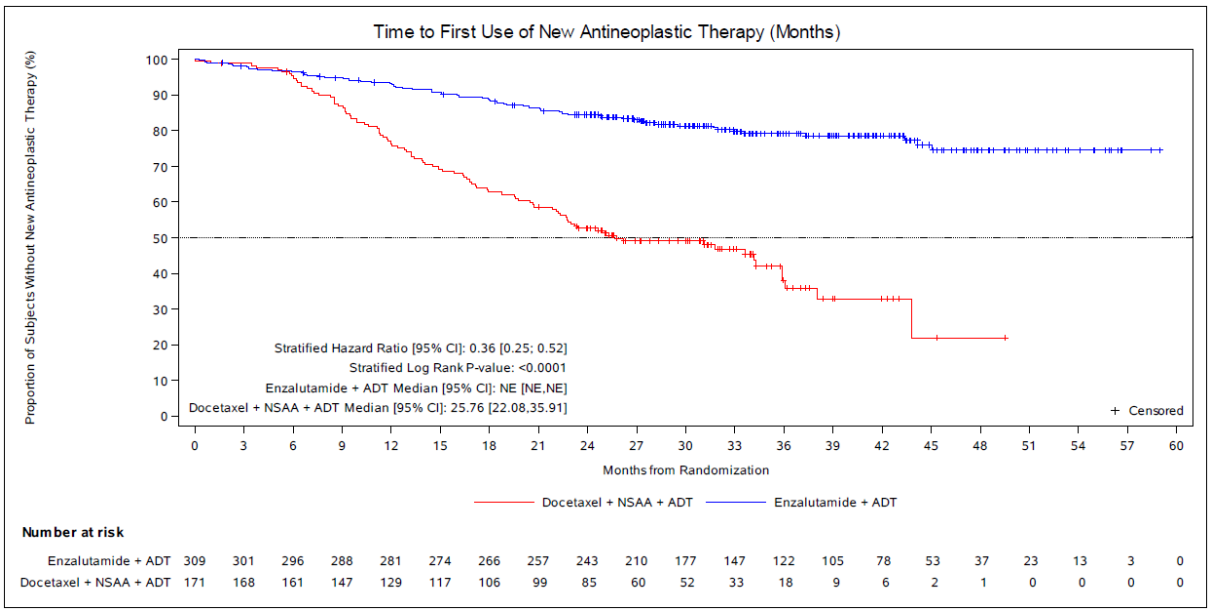


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

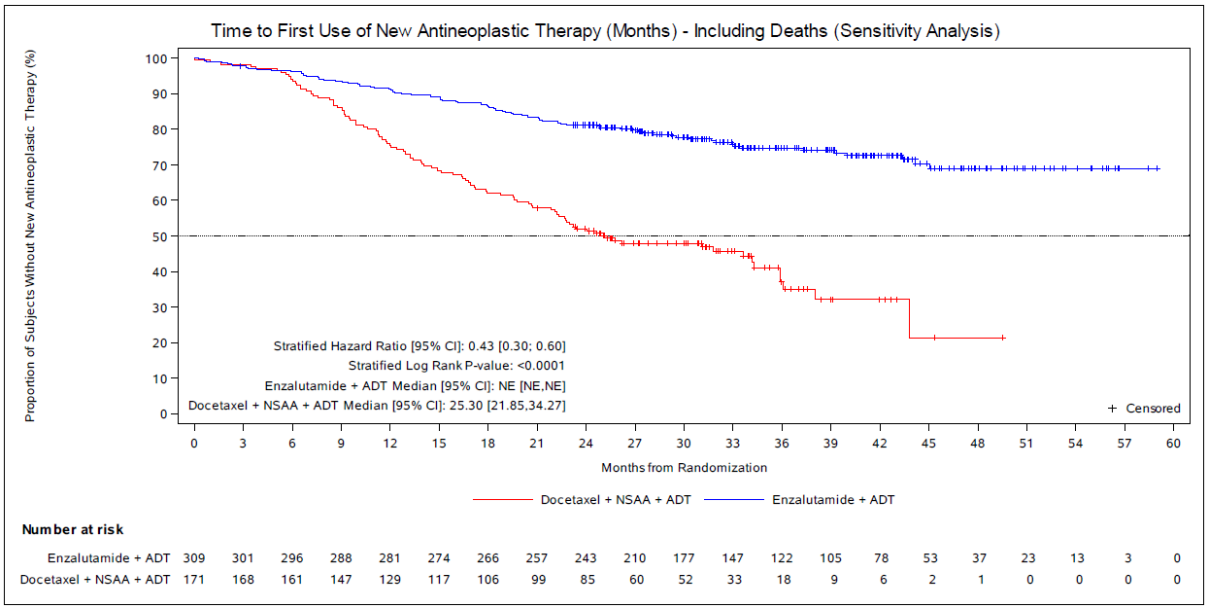


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich der Todesfälle) – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

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.

4.3.1.3.1.2.7 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 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war *post-hoc* 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 Datenschnitt zensiert. Die Bewertung des Beginns einer zytotoxischen Chemotherapie basierte auf den Informationen, die auf den elektronischen Prüfbogenseiten zur (neuen) Prostatakarzinomtherapie zu allen zytotoxischen Therapien gesammelt und im Anschluss an die Studienmedikation für die Behandlung des Prostatakarzinoms eingeleitet wurden. 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 mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
Abkürzungen: mITT: *Modified 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 4-59: 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde daher insgesamt mit hoch 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 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie					
ENZAMET	36/309 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/171 (19,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,45; 1,28] p = 0,2941
Chemotherapie-freies Überleben (Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle)					
ENZAMET	61/309 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	50/171 (29,2)	n. e. [38,01; n. e.]	0,78 [0,51; 1,20] p = 0,2536

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

In der ENZAMET-Studie wurde die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie in beiden Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht. Insgesamt erhielt unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT (11,7 %) ein geringerer Anteil an Patienten eine nachfolgende zytotoxische Chemotherapie im Vergleich zum Docetaxel + NSAA + ADT-Arm (19,3 %). Eine Behandlung mit Enzalutamid + ADT wies einen numerischen Vorteil auf, welcher nicht statistisch signifikant war (HR = 0,75 (95 %-KI [0,45; 1,28]), p = 0,2941). Dieses Ergebnis bestätigte sich zudem unter Einbeziehung der aufgetretenen Todesfälle (HR = 0,78 (95 %-KI [0,51; 1,20]), p = 0,2536).

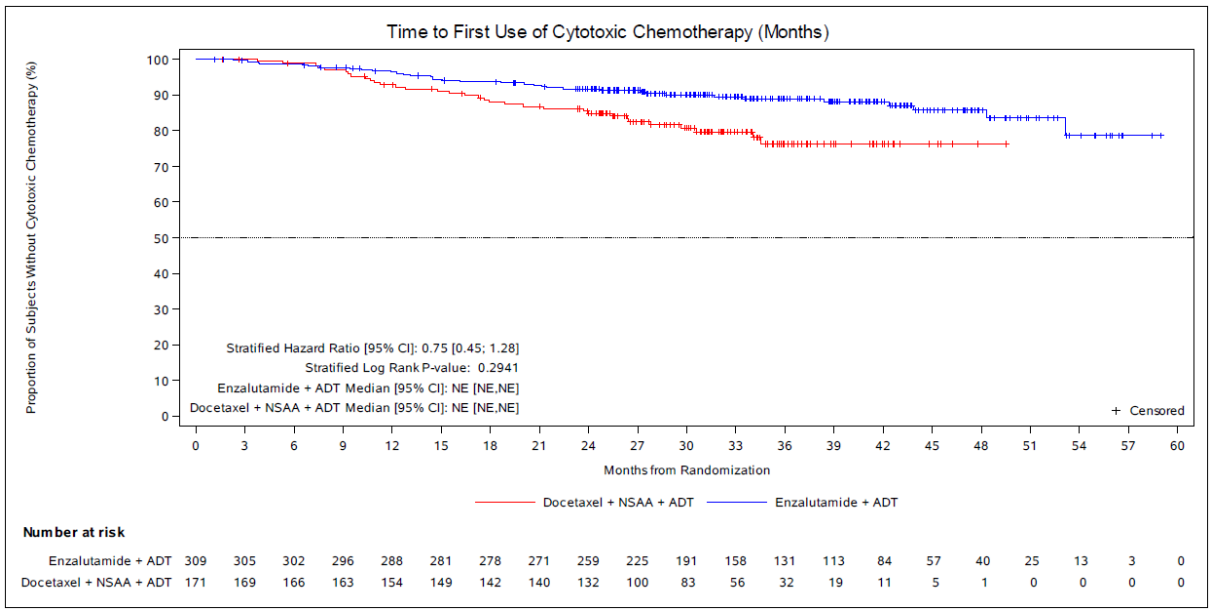


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

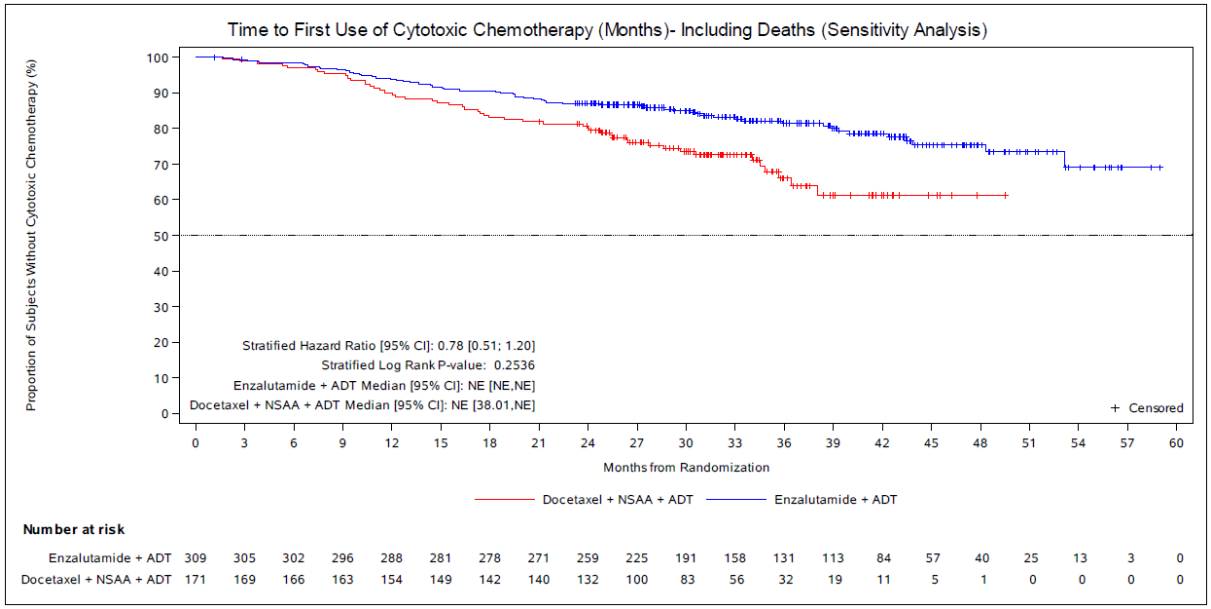


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Überleben (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

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.

4.3.1.3.1.2.8 Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Die Symptomatik wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-C30, einem generischen Fragebogen, erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) Finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidität“. Für die Auswertungen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurde der aus der Literatur validierte und akzeptierte Trennwert (MCID ≥ 10 Punkte) nach Osoba et al. für die Beurteilung der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen. (35) Eine Erhebung des EORTC fand zu *Baseline*, an Tag 29, alle 12 Wochen von Randomisierung bis zu klinischer Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete. Ergänzend erfolgte eine Darstellung der Veränderung von Woche 168 (bzw. Woche 156 für Appetitverlust, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) einschließlich möglicher *Follow-Up*-Visiten gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) für Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben und mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* aufweisen.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Rücklaufquoten

Studie ENZAMET

Eine Erhebung des EORTC QLQ-C30 fand an Tag 1 der Studie, Tag 29, Woche 12, darauffolgend alle 12 Wochen bis zur klinischen Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als einer Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt.

Die nachfolgende Tabelle 4-63 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 Fragebogens je Visite, bezogen auf die mITT-Population je Auswertungszeitpunkt. Für die mITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 60 gewährleistet.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 für die relevante Patientenpopulation der Studie ENZAMET (mITT-Population)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 309)		Docetaxel + NSAA + ADT (N = 171)	
	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)
Studienbeginn	309	280 (90,6 %)	171	162 (94,7 %)
Tag 29	309	277 (89,6 %)	170	147 (86,0 %)
Woche 12	307	280 (90,6 %)	170	153 (89,5 %)
Woche 24	301	269 (87,1 %)	167	151 (88,3 %)
Woche 36	295	267 (86,4 %)	155	139 (81,3 %)
Woche 48	282	249 (80,6 %)	145	132 (77,2 %)
Woche 60	271	240 (77,7 %)	133	115 (67,3 %)
Woche 72	262	237 (76,7 %)	122	104 (60,8 %)
Woche 84	254	227 (73,5 %)	107	94 (55,0 %)
Woche 96	247	212 (68,6 %)	99	92 (53,8 %)
Woche 108	227	181 (58,6 %)	83	70 (40,9 %)
Woche 120	198	161 (52,1 %)	52	47 (27,5 %)
Woche 132	168	134 (43,4 %)	46	43 (25,1 %)
Woche 144	143	110 (35,6 %)	31	30 (17,5 %)
Woche 156	119	96 (31,1 %)	22	20 (11,7 %)
Woche 168	106	93 (30,1 %)	10	10 (5,8 %)
Woche 180	81	70 (22,7 %)	7	7 (4,1 %)
Woche 192	57	49 (15,9 %)	2	2 (1,2 %)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 309)		Docetaxel + NSAA + ADT (N = 171)	
	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)
Woche 204	44	36 (11,7 %)	1	1 (0,6 %)
Woche 216	26	22 (7,1 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 228	15	14 (4,5 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 240	8	7 (2,3 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 252	3	3 (1,0 %)	0	0 (0,0 %)

Quelle: (57)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PRO: *Patient Reported Outcomes*

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	254/309 (82,2)	2,79 [2,69; 2,83]	136/171 (79,5)	2,89 [2,79; 3,02]	1,18 [0,93; 1,51] p = 0,1815
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	136/309 (44,0)	35,84 [19,15; n. e.]	71/171 (41,5)	24,67 [11,60; n. e.]	0,96 [0,69; 1,33] p = 0,8199
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	204/309 (66,0)	8,41 [5,78; 11,20]	112/171 (65,5)	8,31 [6,60; 8,54]	1,01 [0,77; 1,31] p = 0,9694
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	182/309 (58,9)	14,00 [10,78; 16,82]	82/171 (48,0)	14,23 [8,08; 24,08]	1,20 [0,90; 1,60] p = 0,2108
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	173/309 (56,0)	9,92 [5,75; 19,35]	94/171 (55,0)	8,31 [5,52; 11,24]	0,92 [0,69; 1,24] p = 0,5951
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	133/309 (43,0)	30,19 [22,11; n. e.]	74/171 (43,3)	24,08 [10,81; n. e.]	0,72 [0,52; 1,00] p = 0,0525
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	154/309 (49,8)	25,13 [16,59; 30,39]	74/171 (43,3)	19,35 [8,57; n. e.]	0,98 [0,72; 1,33] p = 0,8780
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	116/309 (37,5)	47,21 [36,11; n. e.]	65/171 (38,0)	n. e. [17,28; n. e.]	0,83 [0,59; 1,16] p = 0,2696
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	86/309 (27,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/171 (22,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,70; 1,62] p = 0,7795

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]
Quelle: (67) Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET) a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.					

In Bezug auf den generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 konnte in keiner der Dimensionen zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Bei einem etwas größeren Anteil der Dimensionen ergab sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid.

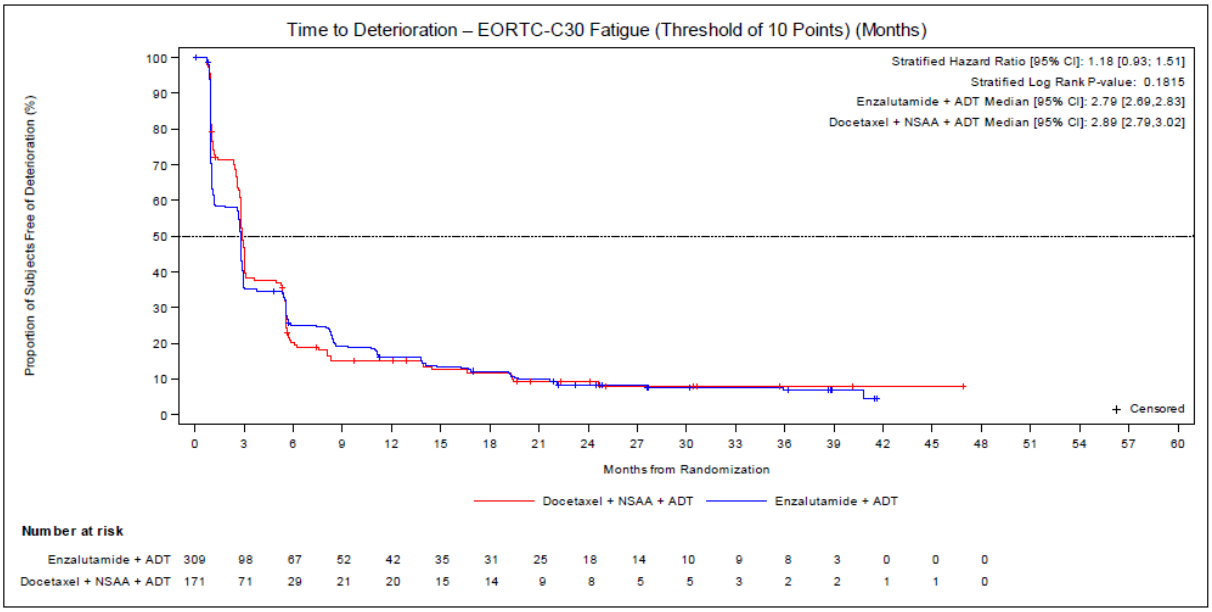


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

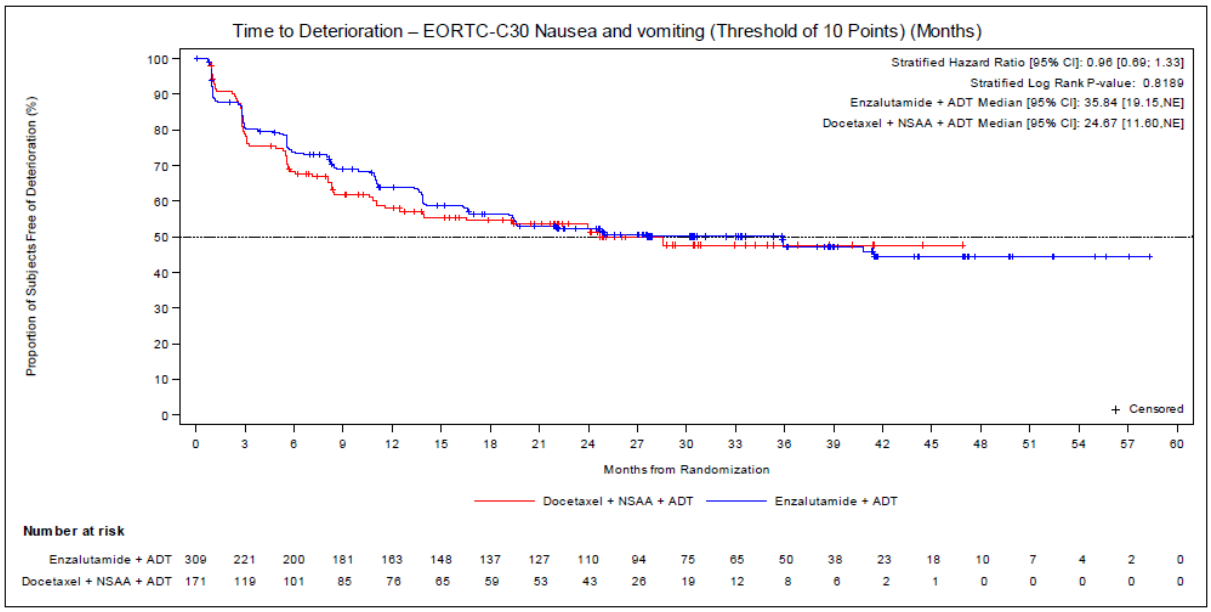


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

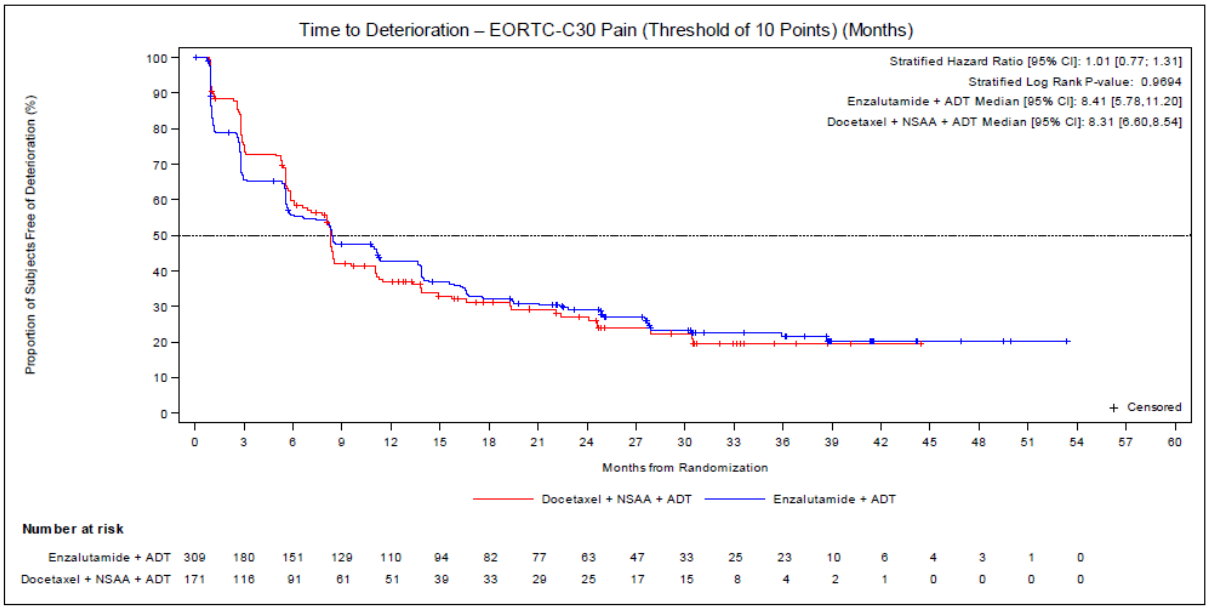


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

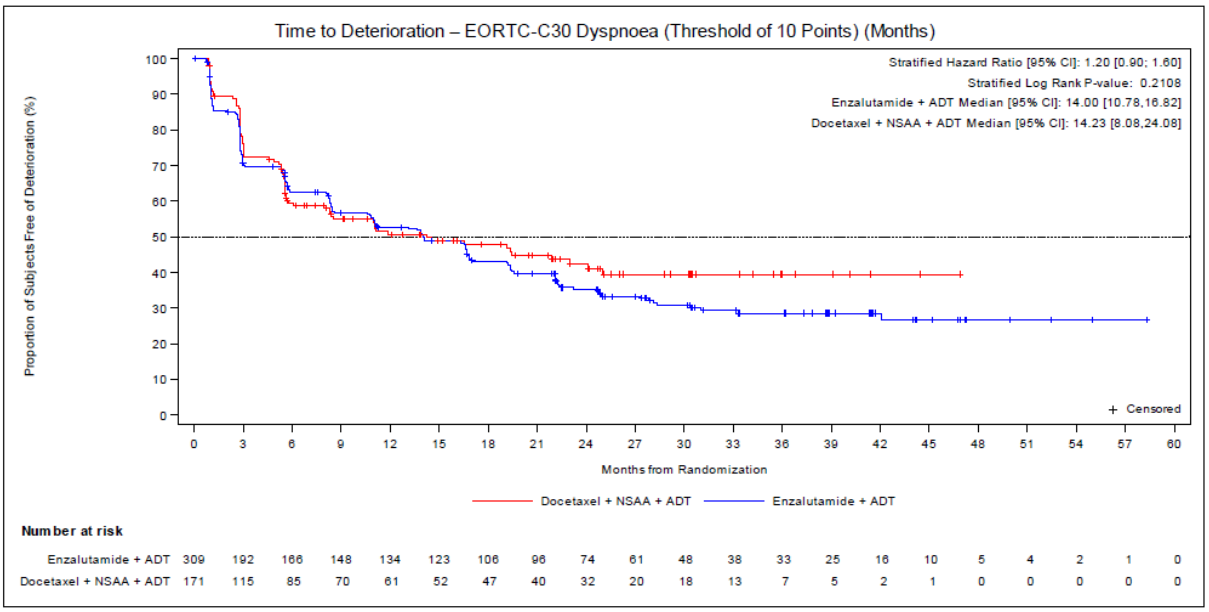


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

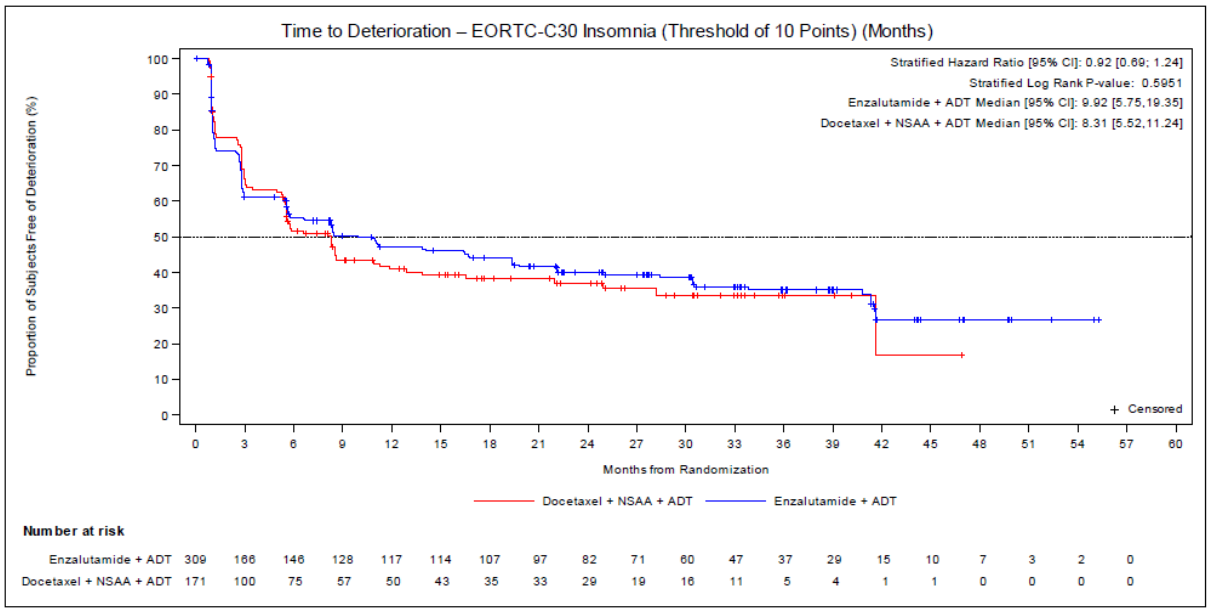


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

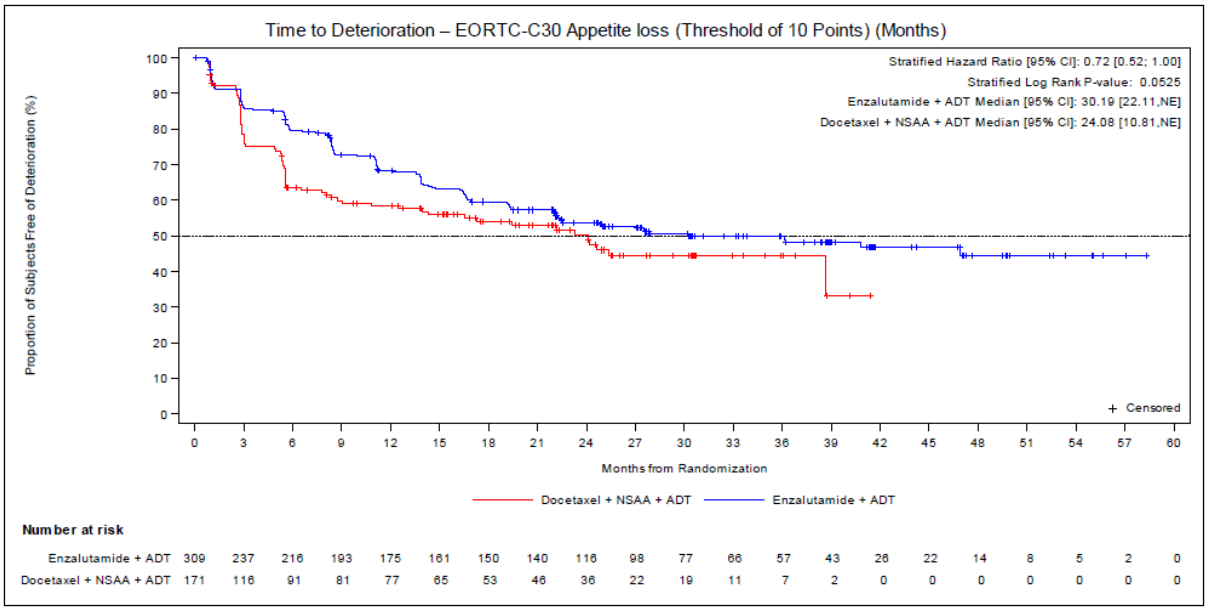


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

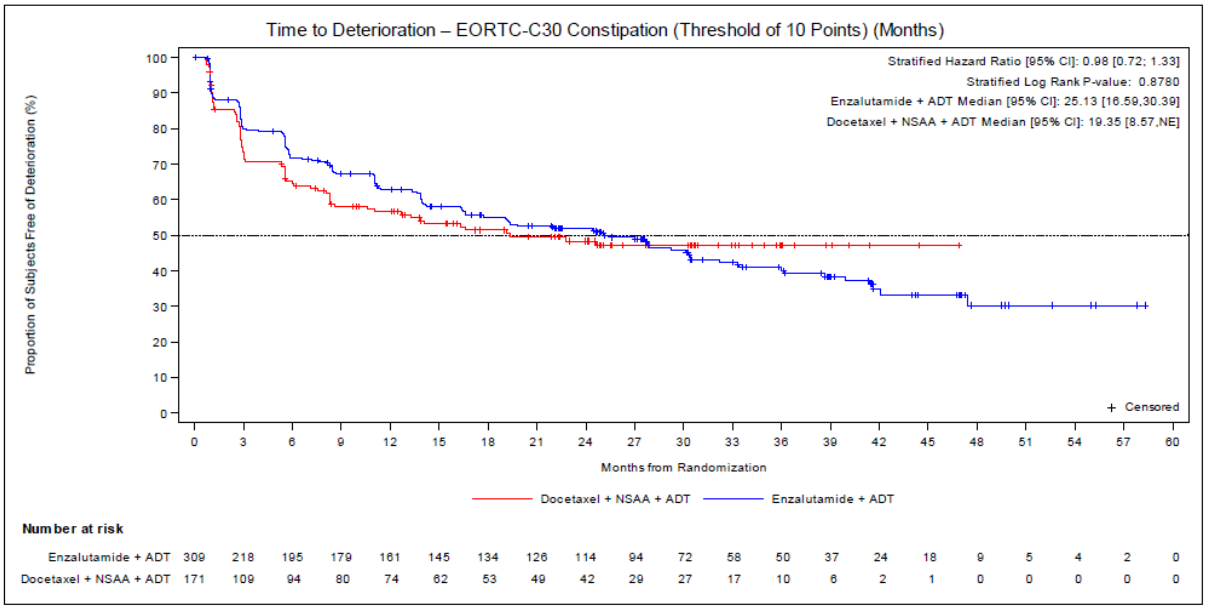


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

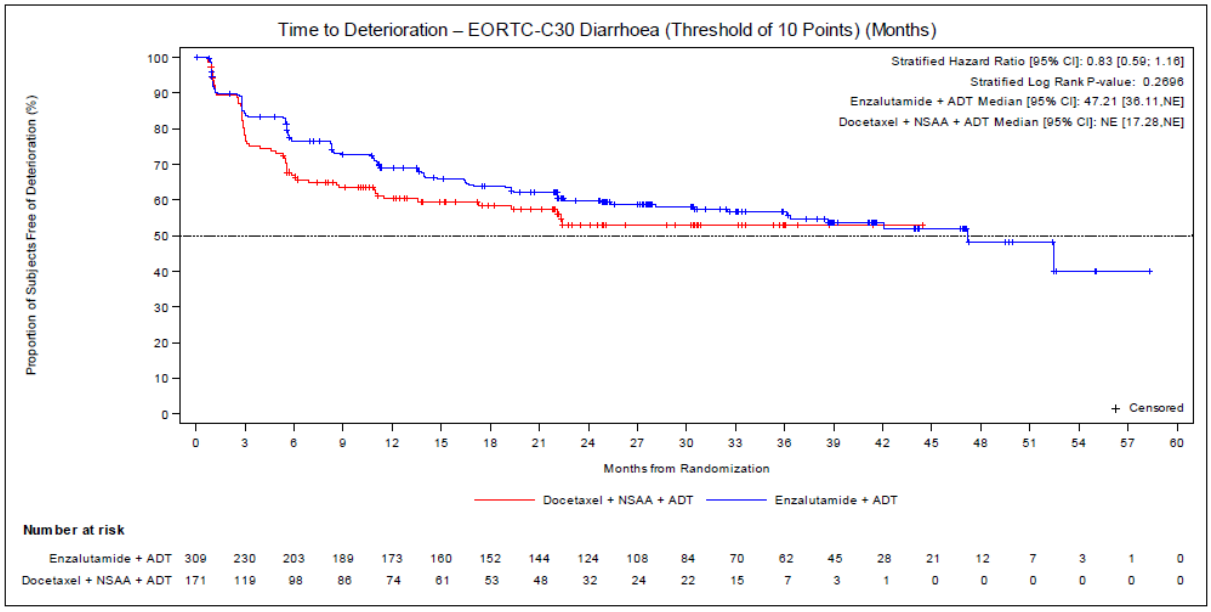


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

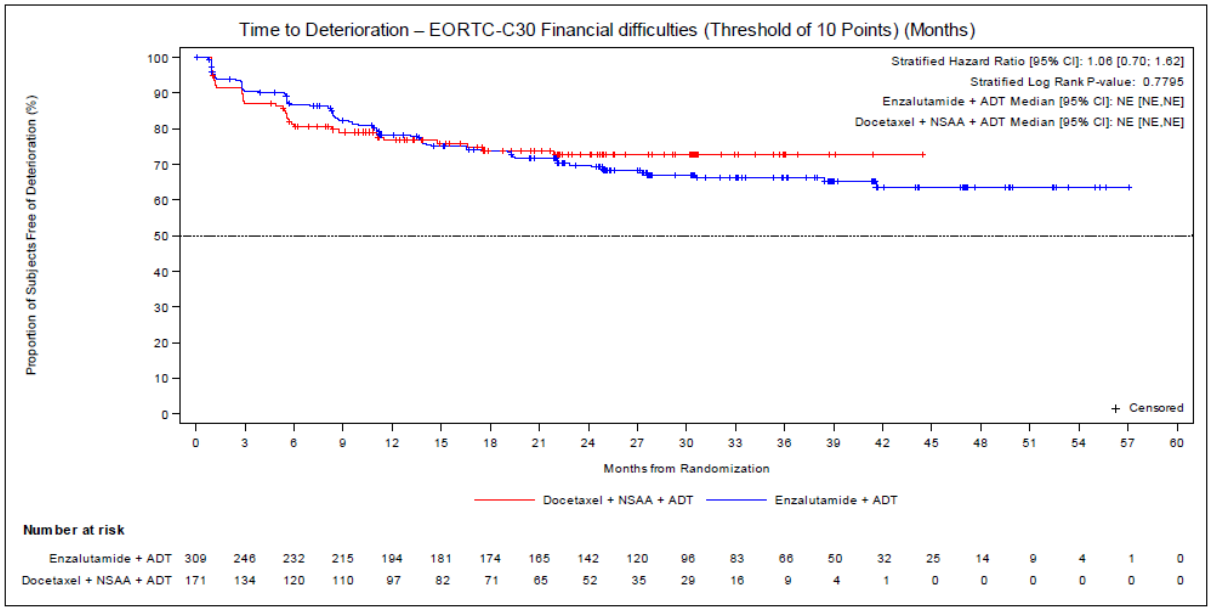


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Enzalutamid + ADT**			**Docetaxel + NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	
	N[a]	***Baseline*** **Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N[a]**	***Baseline*** **Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI)** **p-Wert**	***Hedges' g*** **(95 %-KI)**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue								
ENZAMET	278	20,80 (19,26)	11,86 (1,13)	154	18,54 (18,63)	6,70 (1,42)	5,16 [2,36; 7,96] p < 0,001	0,36 [0,16; 0,56]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen								
ENZAMET	278	2,58 (7,52)	1,90 (0,53)	154	2,27 (7,15)	2,11 (0,68)	-0,21 [-1,55; 1,14] p = 0,762	-0,03 [-0,23; 0,17]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz								
ENZAMET	278	17,15 (23,52)	2,18 (1,30)	157	18,90 (22,73)	1,59 (1,64)	0,59 [-2,64; 3,83] p = 0,719	0,04 [-0,16; 0,23]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot								
ENZAMET	277	10,95 (18,07)	8,75 (1,29)	153	9,59 (18,99)	4,19 (1,63)	4,56 [1,35; 7,76] p = 0,005	0,28 [0,08; 0,48]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit								
ENZAMET	276	24,52 (26,94)	4,64 (1,64)	154	28,79 (28,28)	5,96 (2,05)	-1,32 [-5,34; 2,70] p = 0,519	-0,06 [-0,26; 0,13]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust								
ENZAMET	278	6,83 (15,68)	4,34 (1,11)	152	7,68 (16,93)	1,06 (1,38)	3,28 [0,57; 5,99] p = 0,018	0,24 [0,04; 0,44]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation								
ENZAMET	278	11,51 (21,83)	3,22 (1,41)	153	11,76 (23,09)	1,67 (1,76)	1,55 [-1,92; 5,02] p = 0,380	0,09 [-0,11; 0,29]

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**Docetaxel + NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	
	N[a]	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N[a]**	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	***Hedges' g* (95 %-KI)**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö								
ENZAMET	278	5,88 (15,56)	1,17 (0,92)	155	7,10 (14,71)	0,26 (1,14)	0,91 [-1,34; 3,15] p = 0,427	0,08 [-0,12; 0,28]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten								
ENZAMET	277	10,71 (23,77)	-1,17 (1,24)	156	14,10 (26,24)	-0,25 (1,52)	-0,92 [-3,89; 2,06] p = 0,544	-0,06 [-0,26; 0,14]

Quelle: (67)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); KI: Konfidenzintervall; LS-*Mean*: *Least Square Mean;* LS-MD :*Least Square Mean Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; SD: *Standard deviation*; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SE: *Standard error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der mITT-Population.

Bei kontinuierlicher Auswertung auf Basis eines MMRM-Modells ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für die Dimensionen „Fatigue“ (LS-MD = 5,16 (95 %-KI [2,36; 7,96]), p < 0,001), „Atemnot“ (LS-MD = 4,56 (95 %-KI [1,35; 7,76]), p = 0,005) und „Appetitverlust“ (LS-MD = 3,28 (95 %-KI [0,57; 5,99]), p = 0,018). Diese statistisch signifikanten Unterschiede waren alle zuungunsten von Enzalutamid gerichtet, jedoch waren diese nicht klinisch relevant, da das Konfidenzintervall zum *Hedges´ g* jeweils nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von + 0,2 lag. (16)

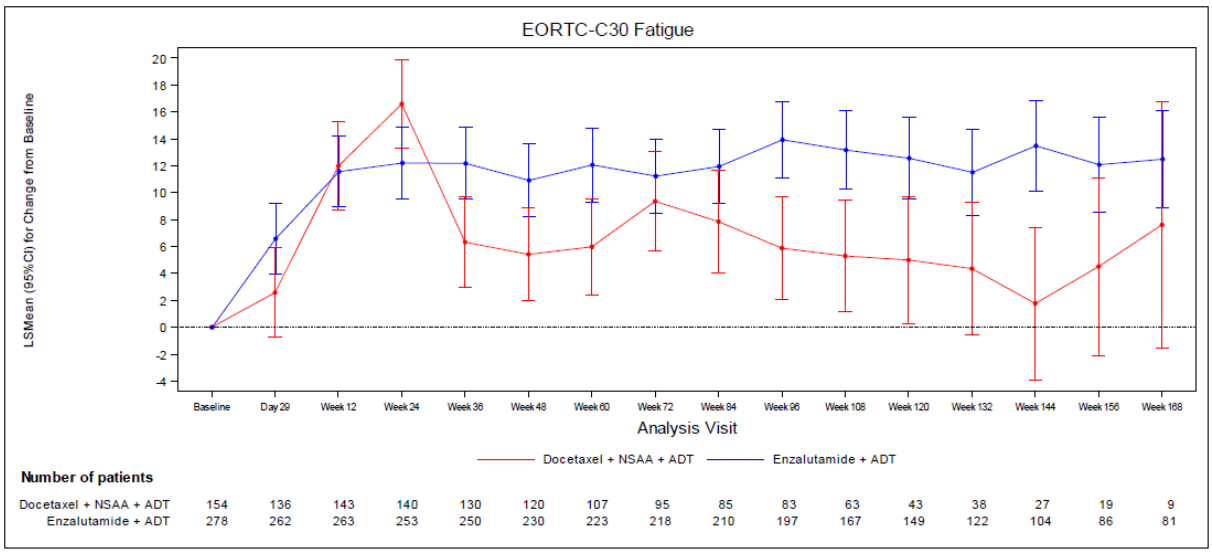


Abbildung 39: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

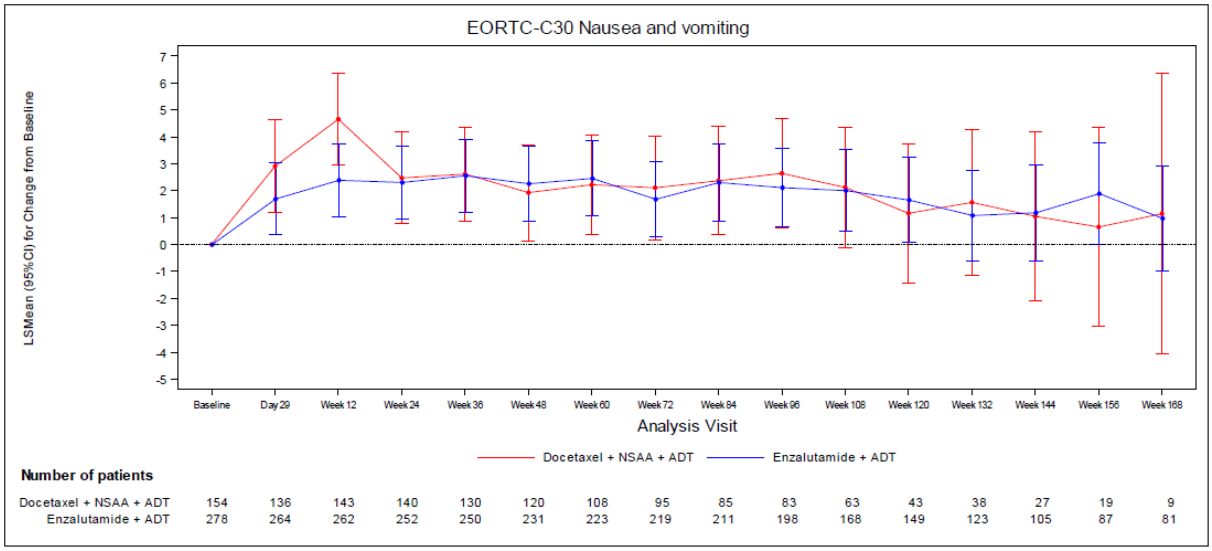


Abbildung 40: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

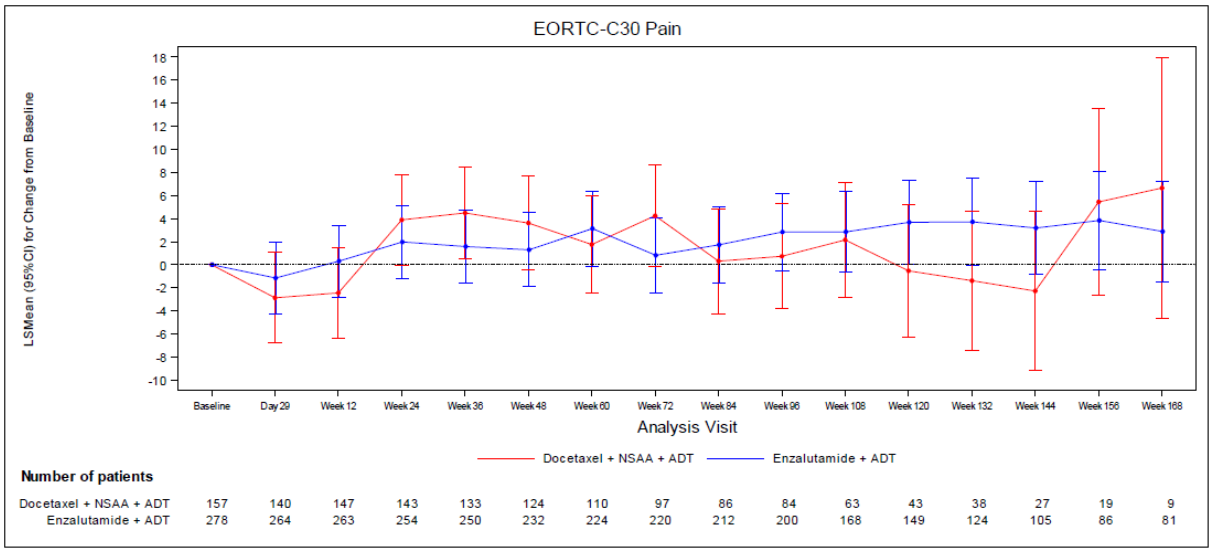


Abbildung 41: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

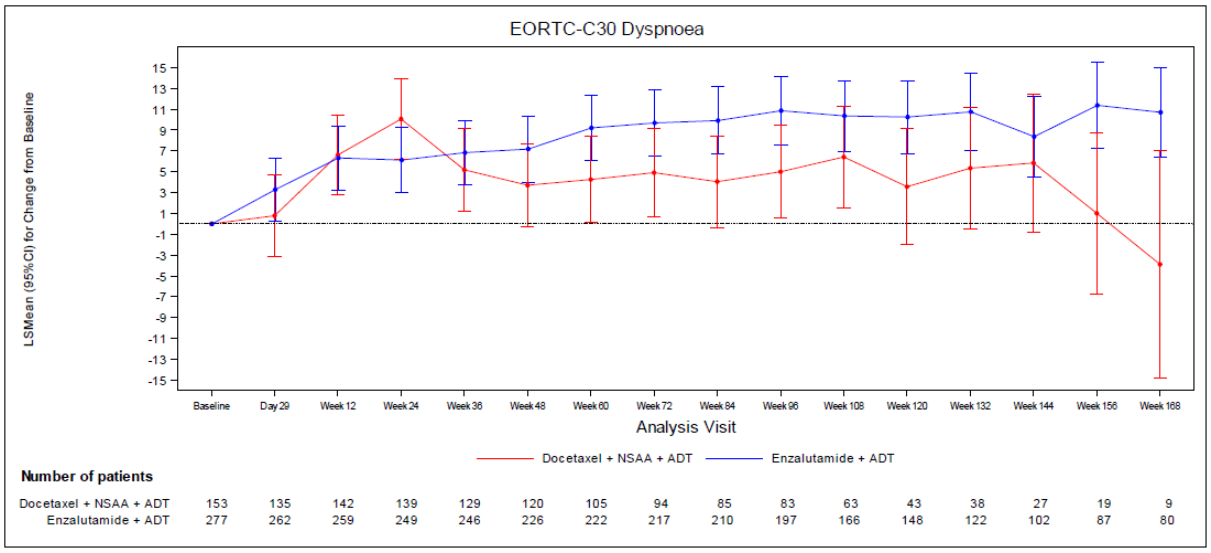


Abbildung 42: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

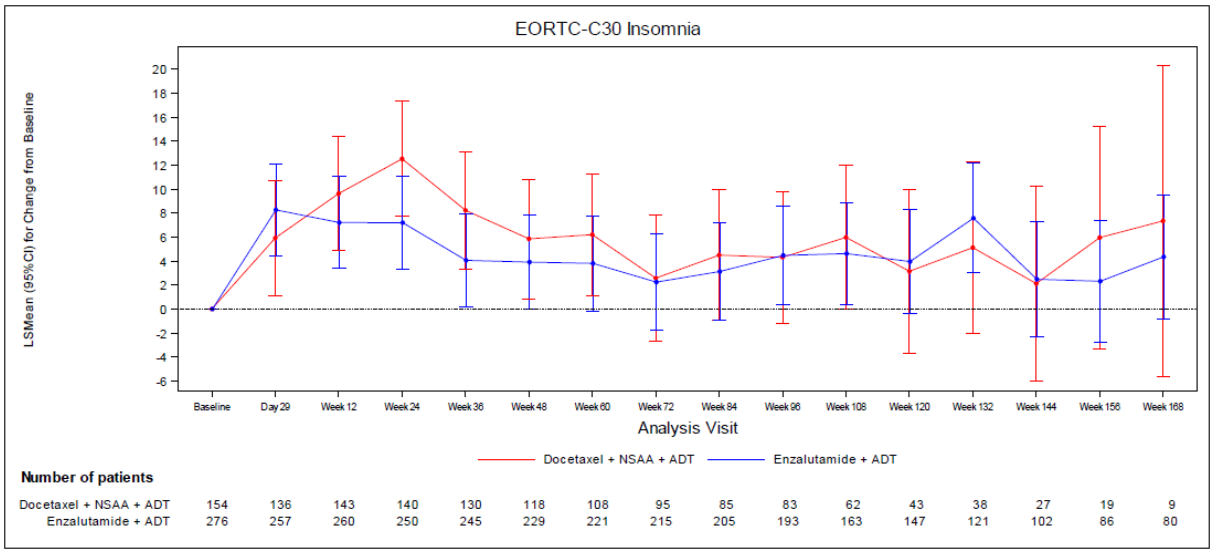


Abbildung 43: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

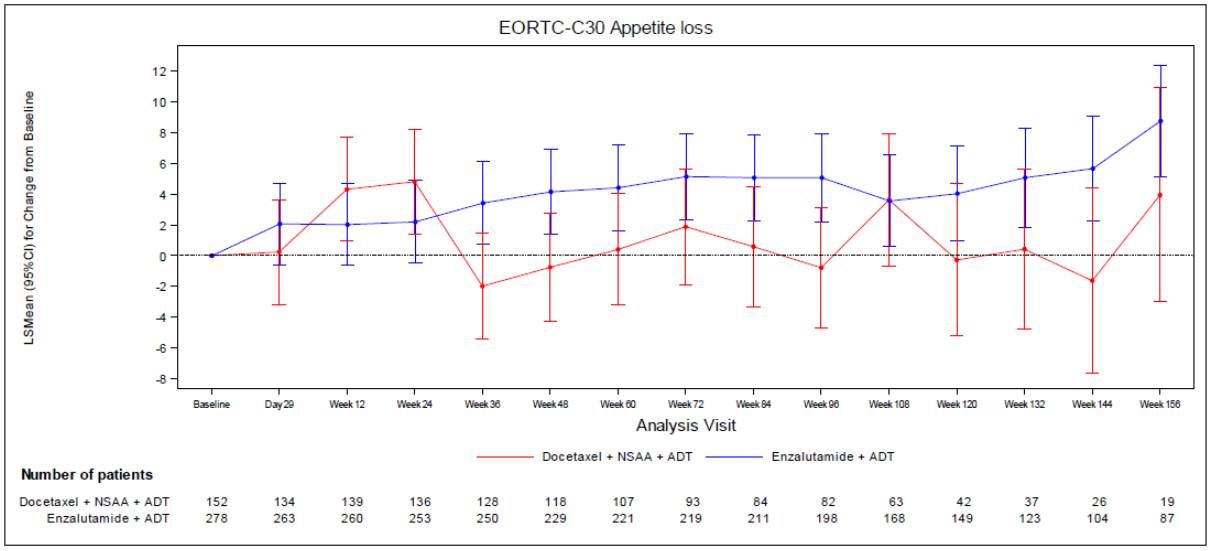


Abbildung 44: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

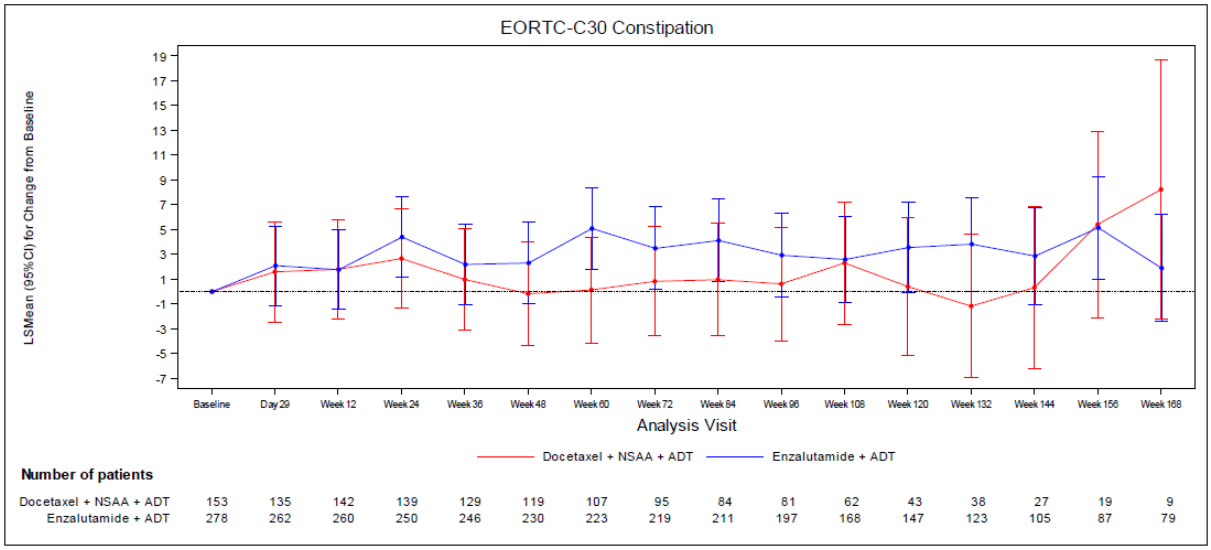


Abbildung 45: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

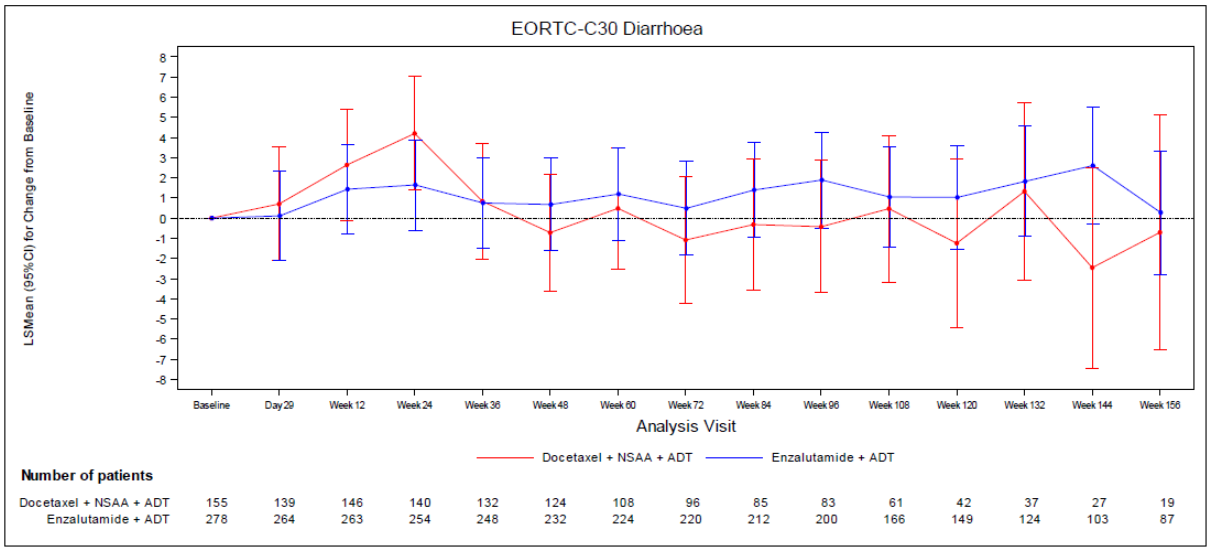


Abbildung 46: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

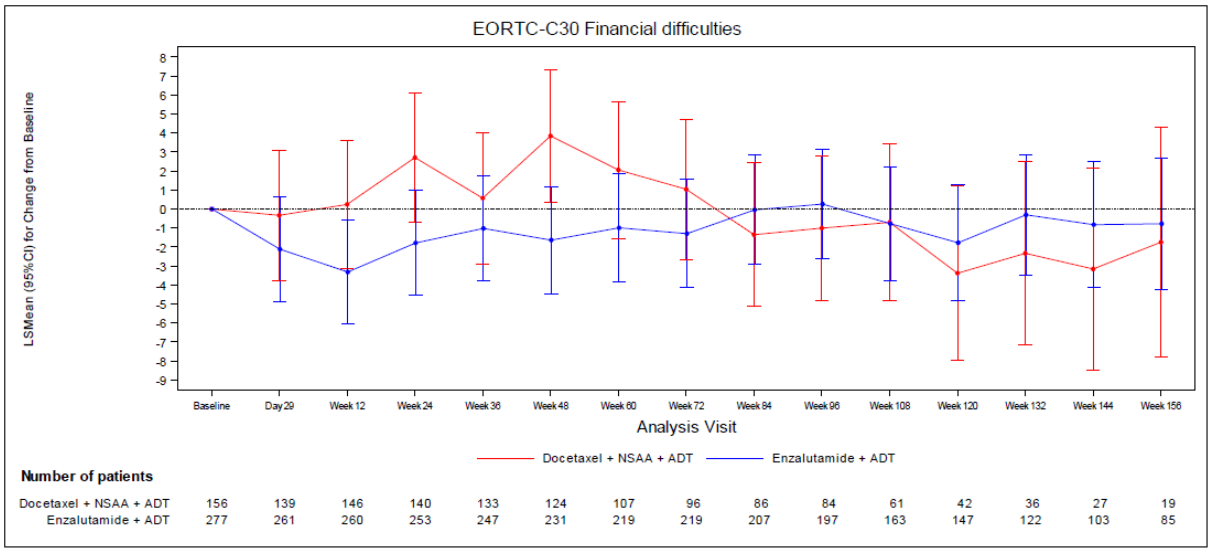


Abbildung 47: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

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 für diesen Endpunkt identifiziert wurde.

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

4.3.1.3.1.2.9 Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Die Symptomatik wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25 (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*), einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*), erhoben. Die Patienten schätzen dabei selbst ihren derzeitigen Schmerzzustand anhand von 25 definierten Symptomen in Bezug auf eine Blasenentleerung, Leichtigkeit und Häufigkeit der Blasenentleerung (Miktionsbeschwerden), sowie Beschwerden der Darmfunktion und anderer Probleme während der letzten Woche ein. Die Patienten beantworten darüber hinaus noch fünf Fragen hinsichtlich der Gewichtsabnahme bzw. -zunahme und dem sexuellen Interesse sowie vier Fragen zur sexuellen Aktivität 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). Höhere Punktzahlen repräsentieren eine höhere Funktionalität in den zwei sexuellen Domänen aber mehr Symptome (d. h. eine schlechtere Symptomatik) in den Symptomskalen. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 näher ausgeführt, liegt für die Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 keine validierte *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) in der Literatur vor. Folglich wurde eine skalenindividuelle MCID auf Basis der Methode von 0,5 x Standardabweichung auf Basis der Studiendaten zur ENZAMET-Studie hergeleitet und für die Beurteilung der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen: • Miktionsbeschwerden: MCID ≥ 7,85 Punkte • Darmfunktion: MCID ≥ 3,91 Punkte • Nebenwirkung der Hormontherapie: MCID ≥ 5,06 Punkte • Inkontinenzhilfe: MCID ≥ 11,33 Punkte Eine Erhebung des EORTC fand zu *Baseline*, an Tag 29, alle 12 Wochen von Randomisierung bis zu klinischer Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete. Ergänzend erfolgte eine Darstellung der Veränderung von Woche 168 bzw. für Nebenwirkungen der Hormontherapie zu Woche 156 und Inkontinenzhilfe zu Woche 96 einschließlich möglicher *Follow-Up*-Visiten gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) für Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben und mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* aufweisen.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*	

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender

Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Rücklaufquoten

Eine Erhebung des EORTC QLQ-PR25 fand an Tag 1 der Studie, Tag 29, Woche 12, darauffolgend alle 12 Wochen bis zur klinischen Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als einer Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt.

Die nachfolgende Tabelle 4-68 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25-Fragebogens je Visite bezogen auf die mITT-Population je Auswertungszeitpunkt. Bezüglich der mITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 60 gewährleistet.

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 – Studie ENZAMET

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 309)		Docetaxel + NSAA + ADT (N = 171)	
	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)
Studienbeginn	309	279 (90,3 %)	171	162 (94,7 %)
Tag 29	309	277 (89,6 %)	170	147 (86,0 %)
Woche 12	307	278 (90,0 %)	170	152 (88,9 %)
Woche 24	301	270 (87,4 %)	167	150 (87,7 %)
Woche 36	295	267 (86,4 %)	155	139 (81,3 %)
Woche 48	282	248 (80,3 %)	145	132 (77,2 %)
Woche 60	271	240 (77,7 %)	133	115 (67,3 %)
Woche 72	262	238 (77,0 %)	122	104 (60,8 %)
Woche 84	254	227 (73,5 %)	107	94 (55,0 %)
Woche 96	247	212 (68,6 %)	99	92 (53,8 %)
Woche 108	227	181 (58,6 %)	83	69 (40,4 %)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 309)		Docetaxel + NSAA + ADT (N = 171)	
	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)
Woche 120	198	160 (51,8 %)	52	47 (27,5 %)
Woche 132	168	134 (43,4 %)	46	43 (25,1 %)
Woche 144	143	110 (35,6 %)	31	30 (17,5 %)
Woche 156	119	96 (31,1 %)	22	20 (11,7 %)
Woche 168	106	93 (30,1 %)	10	10 (5,8 %)
Woche 180	81	70 (22,7 %)	7	7 (4,1 %)
Woche 192	57	49 (15,9 %)	2	2 (1,2 %)
Woche 204	44	36 (11,7 %)	1	1 (0,6 %)
Woche 216	26	22 (7,1 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 228	15	14 (4,5 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 240	8	7 (2,3 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 252	3	3 (1,0 %)	0	0 (0,0 %)

Quelle: (57)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PRO: *Patient Reported Outcomes*

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7,85 Punkte)					
ENZAMET	176/309 (57,0)	8,61 [5,65; 13,37]	66/171 (38,6)	n. e. [19,12; n. e.]	1,66 [1,21; 2,28] p = 0,0014
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3,91 Punkte)					
ENZAMET	174/309 (56,3)	13,86 [8,51; 18,66]	84/171 (49,1)	16,16 [11,14; 28,19]	1,20 [0,89; 1,62] p = 0,2214
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5,06 Punkte)					
ENZAMET	251/309 (81,2)	2,69 [1,15; 2,79]	134/171 (78,4)	2,79 [2,56; 2,99]	1,20 [0,93; 1,54] p = 0,1542
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 11,33 Punkte)					
ENZAMET	17/309 (5,5)	35,91 [14,06; n. e.]	8/171 (4,7)	n. e. [5,52; n. e.]	1,68 [0,60; 4,69] p = 0,3200

Quelle: (67)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

Hinsichtlich der Prostatakarzinom-spezifischen Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25, konnte in der Studie ENZAMET zum vorliegenden Datenschnitt lediglich bei der Dimensionen Miktionsbeschwerden ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. So trat eine Verschlechterung von Miktionsbeschwerden um ≥ 7,85 Punkte um etwa 18 % häufiger unter Enzalutamid + ADT (57,0 %) auf als im Docetaxel + NSAA + ADT-Behandlungsarm (38,6 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 1,66 (95 %-KI [1,21; 2,28]), p = 0,0014).

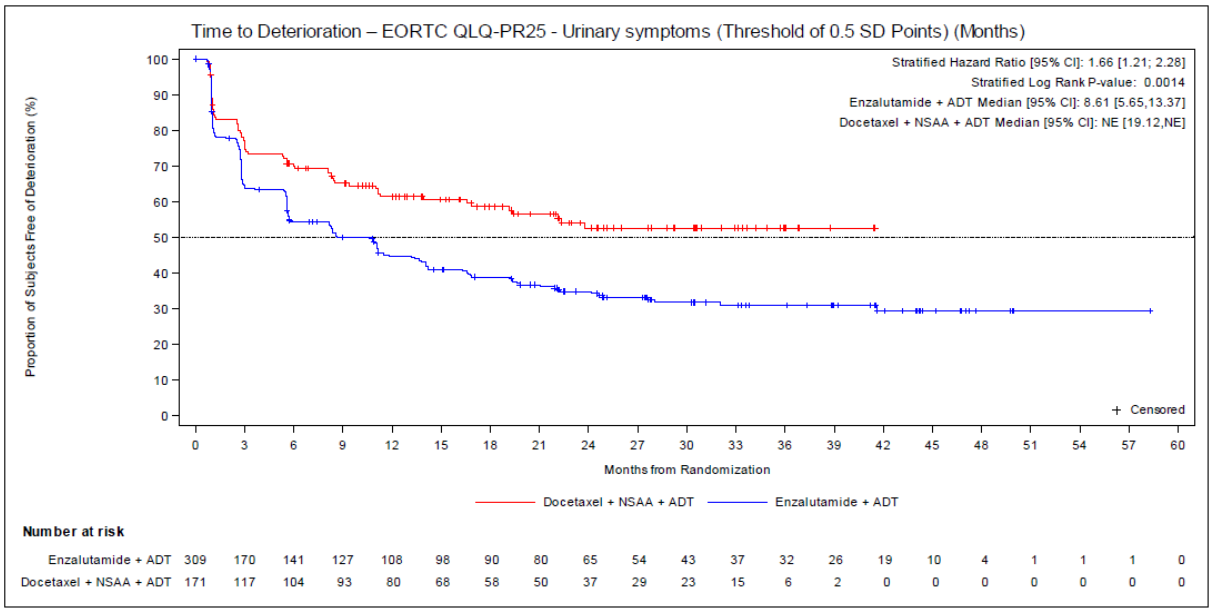


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7,85 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

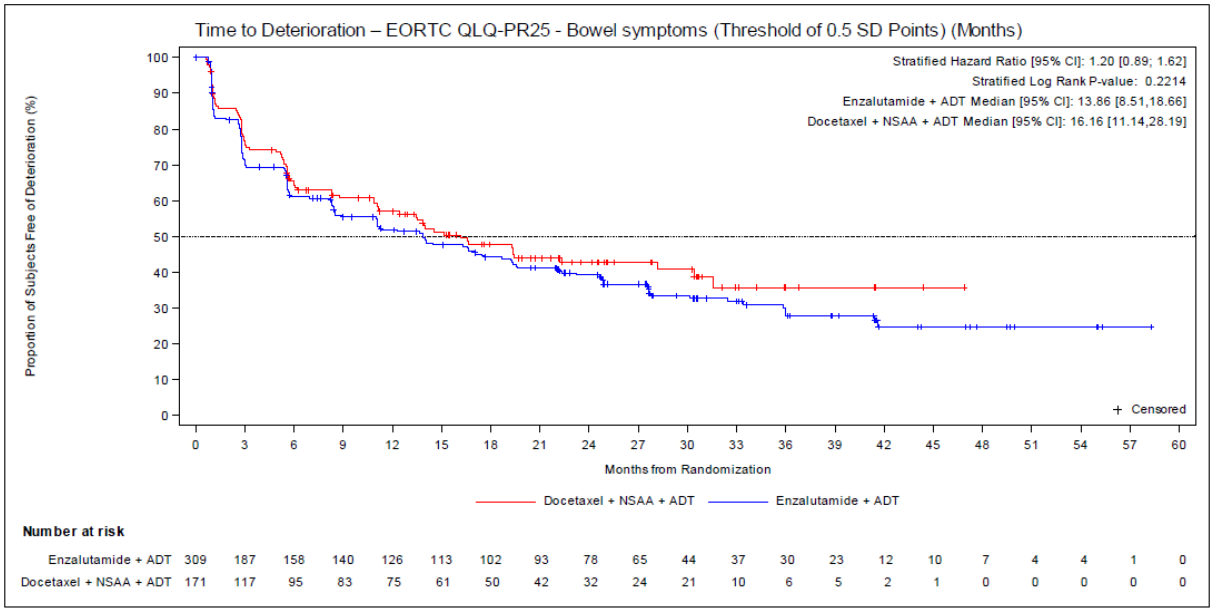


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3,91 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

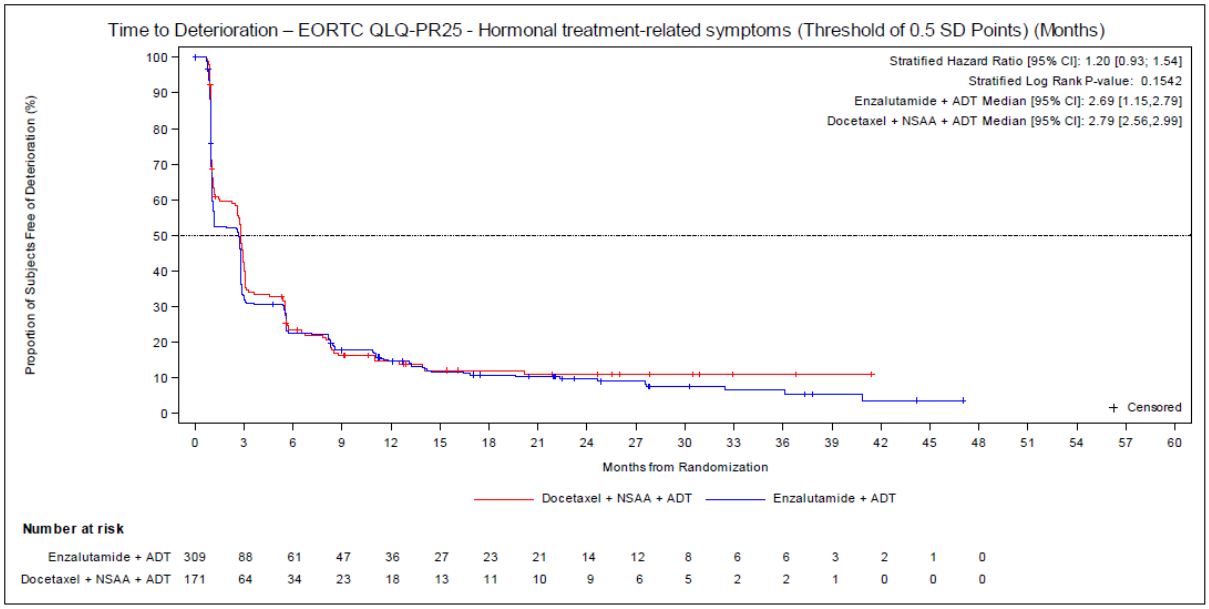


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5,06 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

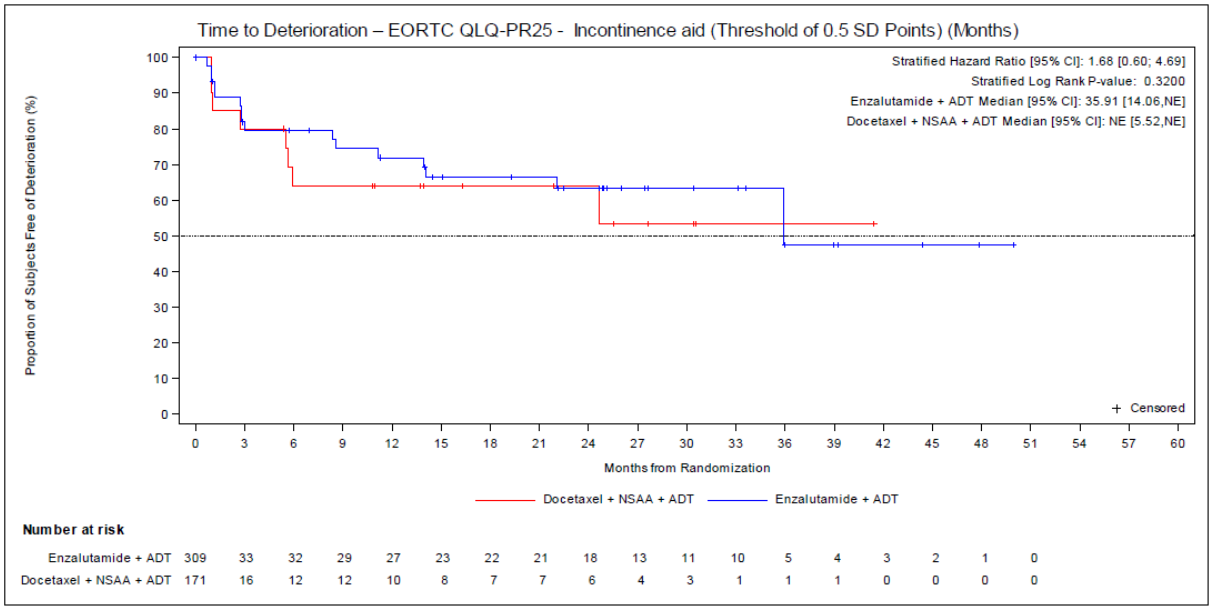


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 11,33 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Enzalutamid + ADT**			**Docetaxel + NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	
	N[a]	***Baseline*** **Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N[a]**	***Baseline*** **Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI)** **p-Wert**	***Hedges' g*** **(95 %-KI)**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden								
ENZAMET	271	19,74 (16,30)	0,96 (0,92)	155	19,93 (16,34)	-5,90 (1,12)	6,86 [4,67; 9,06] p < 0,001	0,62 [0,41; 0,82]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion								
ENZAMET	271	5,14 (9,04)	0,47 (0,49)	157	3,82 (7,81)	-0,39 (0,61)	0,86 [-0,33; 2,05] p = 0,158	0,14 [-0,06; 0,34]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie								
ENZAMET	277	9,91 (10,45)	10,07 (0,87)	157	9,78 (9,57)	9,41 (1,06)	0,66 [-1,43; 2,74] p = 0,537	0,06 [-0,13; 0,26]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe								
ENZAMET	43	17,83 (23,40)	3,78 (5,36)	20	8,33 (14,81)	-6,26 (7,22)	10,05 [-3,15; 23,25] p = 0,132	0,40 [-0,14; 0,93]

Quelle: (67)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SD: *Standard deviation*; SE: *Standard error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der mITT-Population.

Analog zur Ereigniszeitanalyse ergab sich auch im Rahmen der kontinuierlichen Auswertung auf Basis eines MMRM-Modells ausschließlich in der Dimension Miktionsbeschwerden ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und Docetaxel + NSAA + ADT. Insgesamt zeigte sich eine höhere Symptomatik unter Enzalutamid + ADT, welche anhand des *Hedges´ g* klinisch relevant war (*Hedges´ g* = 0,62 (95 %-KI [0,41; 0,82])). (16)

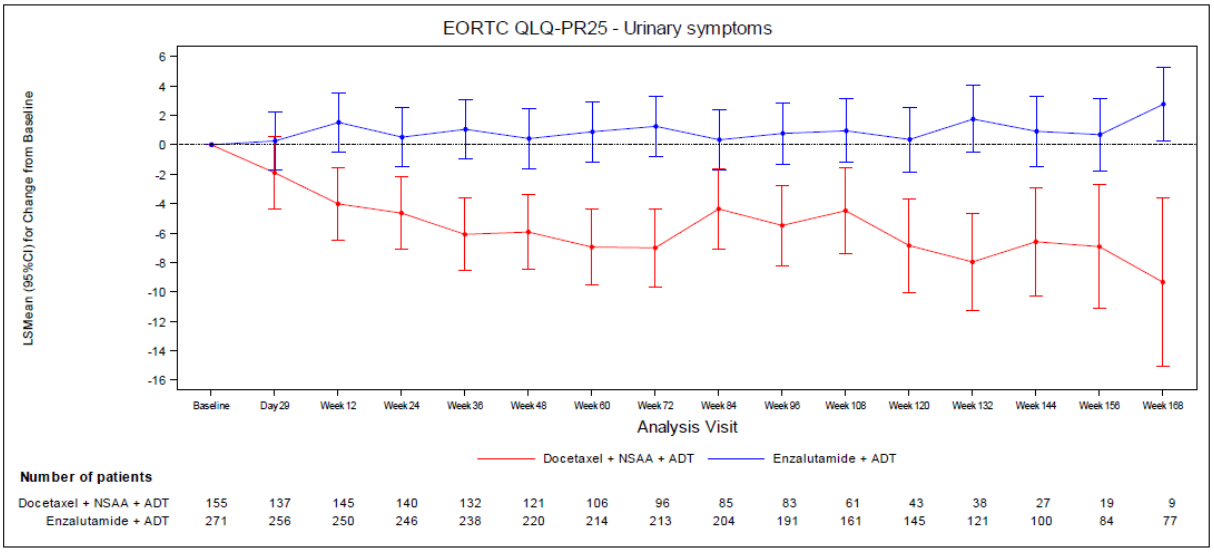


Abbildung 52: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

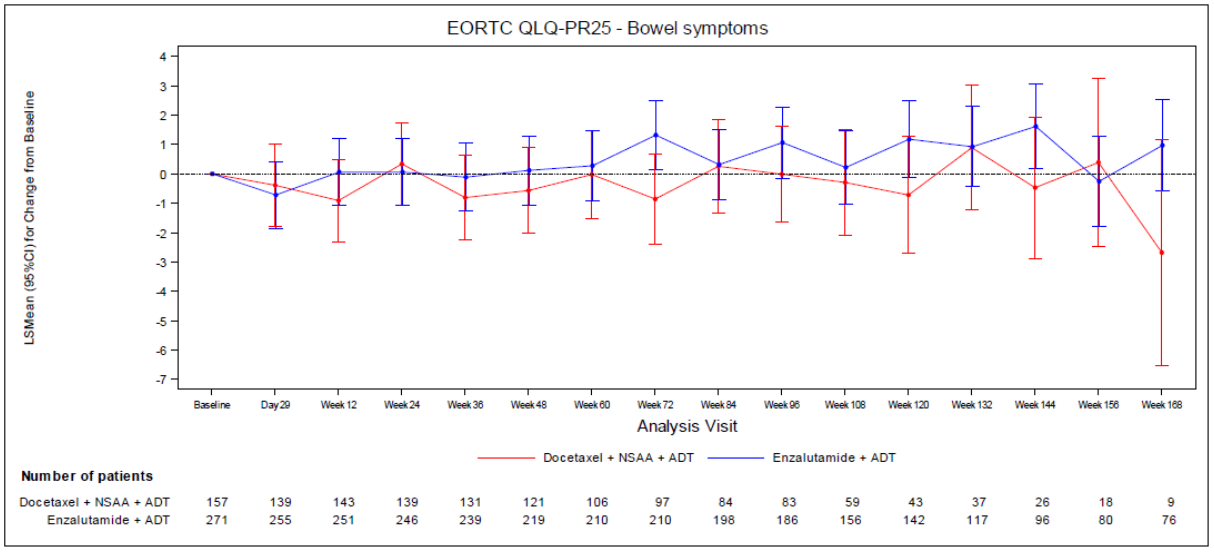


Abbildung 53: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

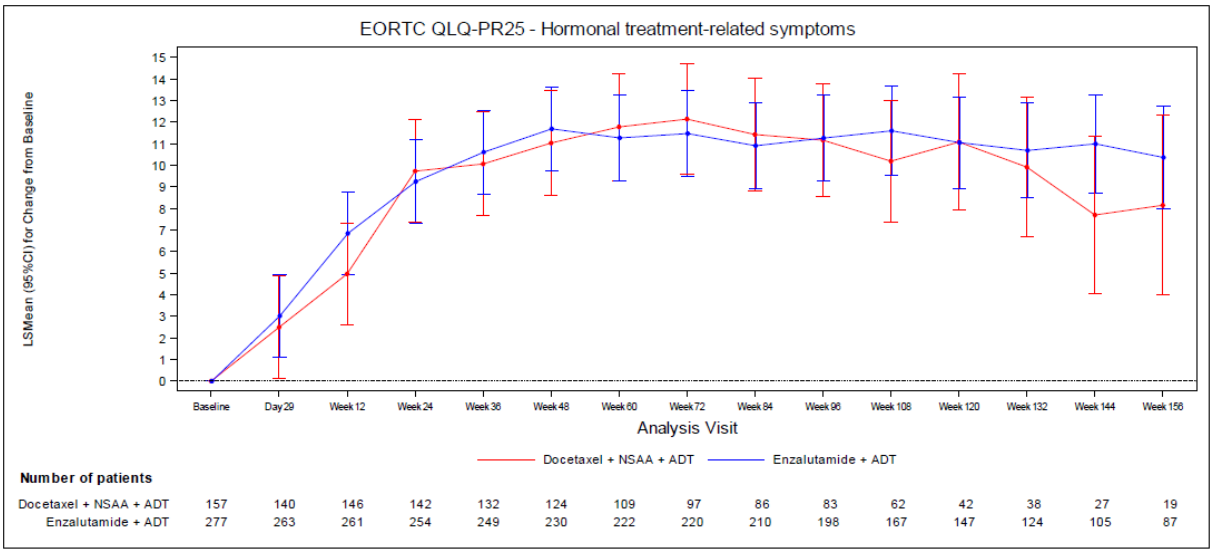


Abbildung 54: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

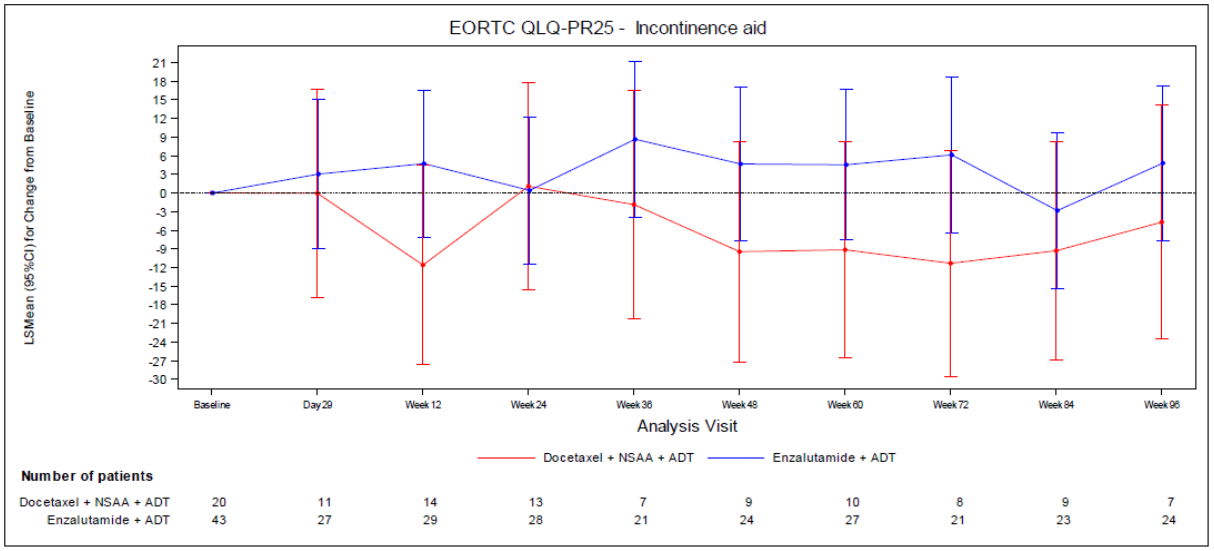


Abbildung 55: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

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 für diesen Endpunkt identifiziert wurde.

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

4.3.1.3.1.2.10 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Die *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* (EQ-5D-5L) ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes und wurde von der *EuroQol Group* entwickelt. Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS; *Visual Analogue Scale*). Im ersten Teil beantworten die Patienten Fragen zu den fünf Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“, „leichtes Problem“, „moderates Problem“, „schwerwiegendes Problem“, „ernsthaftes Problem“) bewertet werden. Im zweiten Teil bewerten die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analogskala, welche von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand) reicht. Eine Erhebung des EQ-5D fand zu *Baseline*, an Tag 29, alle 12 Wochen von Randomisierung bis zu klinischer Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt. Für den vorliegenden Endpunkt zum EQ-5D werden aus Gründen der Akzeptanz als patientenrelevanter Endpunkt im Weiteren lediglich die Ergebnisse zur visuellen Analogskala dargestellt. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 näher ausgeführt, liegt für die EQ-5D VAS eine *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) zur Einschätzung der klinischen Relevanz vor. Diese beträgt gemäß vorheriger Nutzenbewertungsverfahren 7 oder 10 mm. (40, 41) Folglich wird die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS anhand beider MCIDs (7 und 10 mm) beurteilt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete. Ergänzend erfolgte eine Darstellung der Veränderung von Woche 216 einschließlich möglicher *Follow-Up*-Visiten gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) für Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben und mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* aufweisen.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EQ-5D-5L: *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale*; EQ-5D VAS: *European Quality of Life Visual Analogue Scale;* MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Rücklaufquoten

Studie ENZAMET

Eine Erhebung des EQ-5D fand an Tag 1 der Studie, Tag 29, Woche 12, darauffolgend alle 12 Wochen bis zur klinischen Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als einer Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt.

Die nachfolgende Tabelle 4-73 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EQ-5D Fragebogens je Visite bezogen auf die mITT-Population je Auswertungszeitpunkt. Für die mITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 48 gewährleistet.

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten zum EQ-5D-5L für die Studie ENZAMET

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 309)		Docetaxel + NSAA + ADT (N = 171)	
	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)
Studienbeginn	309	277 (89,6 %)	171	161 (94,2 %)
Tag 29	309	276 (89,3 %)	170	145 (84,8 %)
Woche 12	307	273 (88,3 %)	170	152 (88,9 %)
Woche 24	301	268 (86,7 %)	167	148 (86,5 %)
Woche 36	295	266 (86,1 %)	155	138 (80,7 %)
Woche 48	282	247 (79,9 %)	145	131 (76,6 %)
Woche 60	271	239 (77,3 %)	133	115 (67,3 %)
Woche 72	262	234 (75,7 %)	122	102 (59,6 %)
Woche 84	254	226 (73,1 %)	107	94 (55,0 %)
Woche 96	247	211 (68,3 %)	99	91 (53,2 %)
Woche 108	227	180 (58,3 %)	83	70 (40,9 %)
Woche 120	198	161 (52,1 %)	52	47 (27,5 %)
Woche 132	168	133 (43,0 %)	46	43 (25,1 %)
Woche 144	143	109 (35,3 %)	31	29 (17,0 %)
Woche 156	119	96 (31,1 %)	22	20 (11,7 %)
Woche 168	106	93 (30,1 %)	10	10 (5,8 %)
Woche 180	81	70 (22,7 %)	7	7 (4,1 %)
Woche 192	57	49 (15,9 %)	2	2 (1,2 %)
Woche 204	44	36 (11,7 %)	1	1 (0,6 %)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 309)		Docetaxel + NSAA + ADT (N = 171)	
	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)
Woche 216	26	22 (7,1 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 228	15	13 (4,2 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 240	8	7 (2,3 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 252	3	3 (1,0 %)	0	0 (0,0 %)

Quelle: (57)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PRO: *Patient Reported Outcomes*

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm					
ENZAMET	181/309 (58,6)	9,92 [8,15; 14,78]	101/171 (59,1)	8,28 [5,59; 11,79]	0,90 [0,68; 1,19] p = 0,4575
EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm					
ENZAMET	177/309 (57,3)	11,07 [8,31; 16,56]	96/171 (56,1)	8,38 [5,59; 16,66]	0,95 [0,72; 1,27] p = 0,7436

Quelle: (67)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: EQ-5D VAS: *European Quality of Life Visual Analogue Scale*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

Innerhalb der Studie ENZAMET ergab sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes weder auf Basis des Schwellenwertes von 7 mm (HR = 0,90 (95 %-KI [0,68; 1,19]), p = 0,4575) noch auf Basis von 10 mm (HR = 0,95 (95 %-KI [0,72; 1,27]), p = 0,7436) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

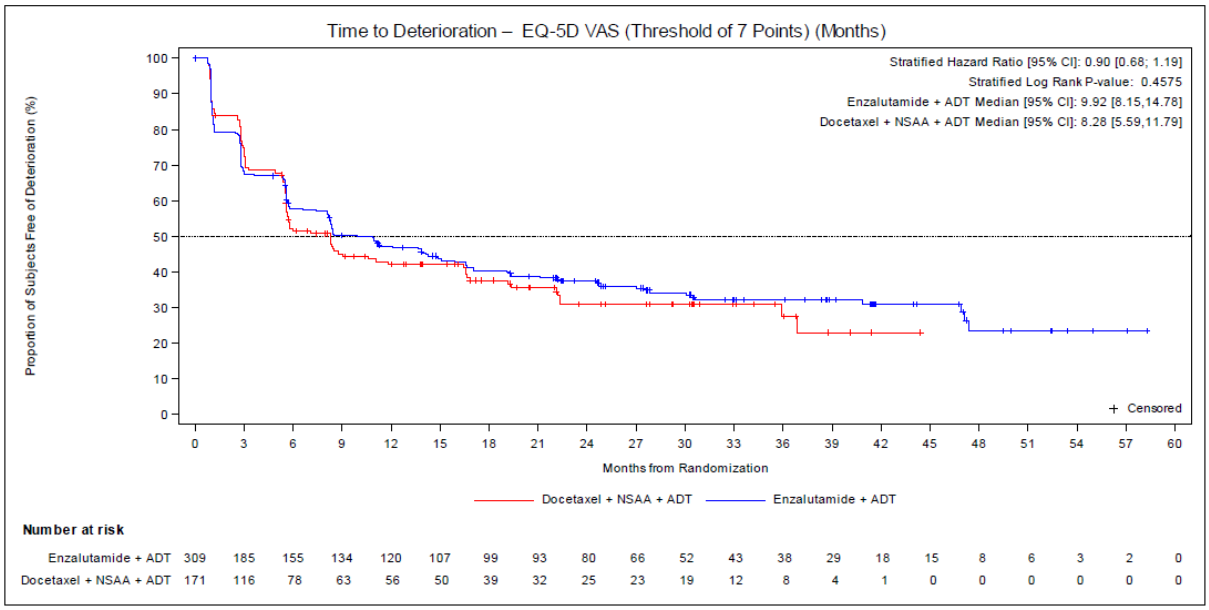


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

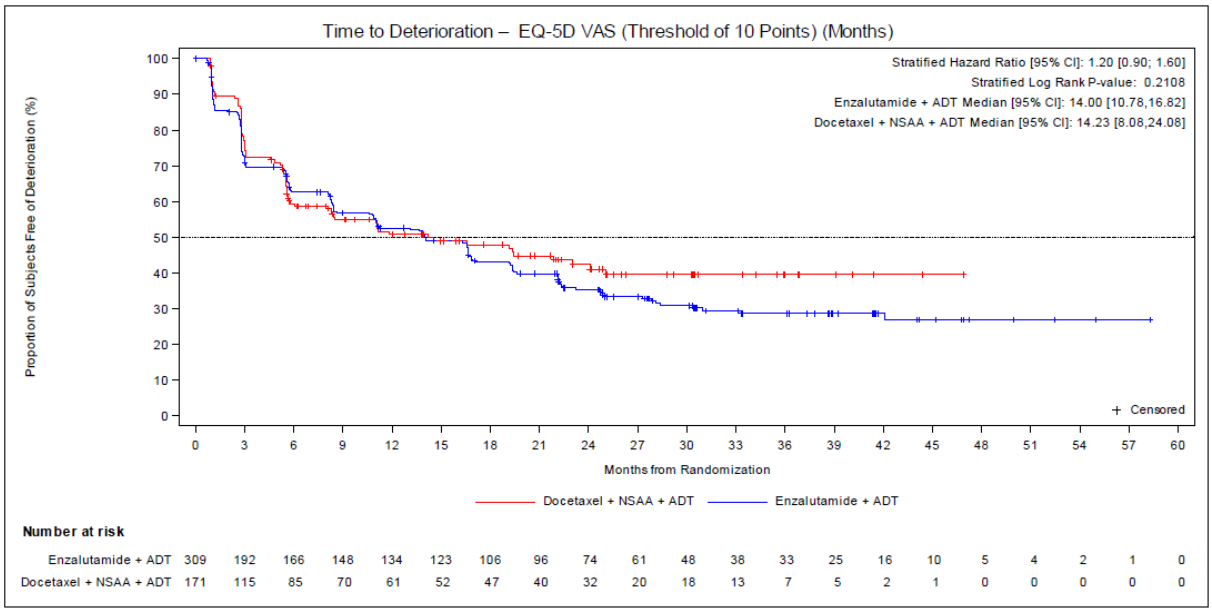


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Enzalutamid + ADT**			**Docetaxel + NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	
	N[a]	***Baseline*** **Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N[a]**	***Baseline*** **Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	***Hedges' g*** **(95 %-KI)**
EQ-5D VAS								
ENZAMET	275	81,42 (15,38)	-3,39 (1,04)	156	81,71 (14,08)	-1,57 (1,26)	-1,82 [-4,30; 0,66] p = 0,150	-0,14 [-0,34; 0,05]

Quelle: (67)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EQ-5D VAS: *European Quality of Life Visual Analogue Scale*; KI: Konfidenzintervall; LS-*Mean*: *Least Square Mean;* LS-MD: *Least Square Mean Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SD: *Standard deviation*; SE: *Standard error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der mITT-Population.

In der Studie ENZAMET konnte in beiden Behandlungsarmen gegenüber Studienbeginn eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes beobachtet werden, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied aufzuweisen (LS-MD = -1,82 (95 %-KI [-4,30; 0,66]), p = 0,150).

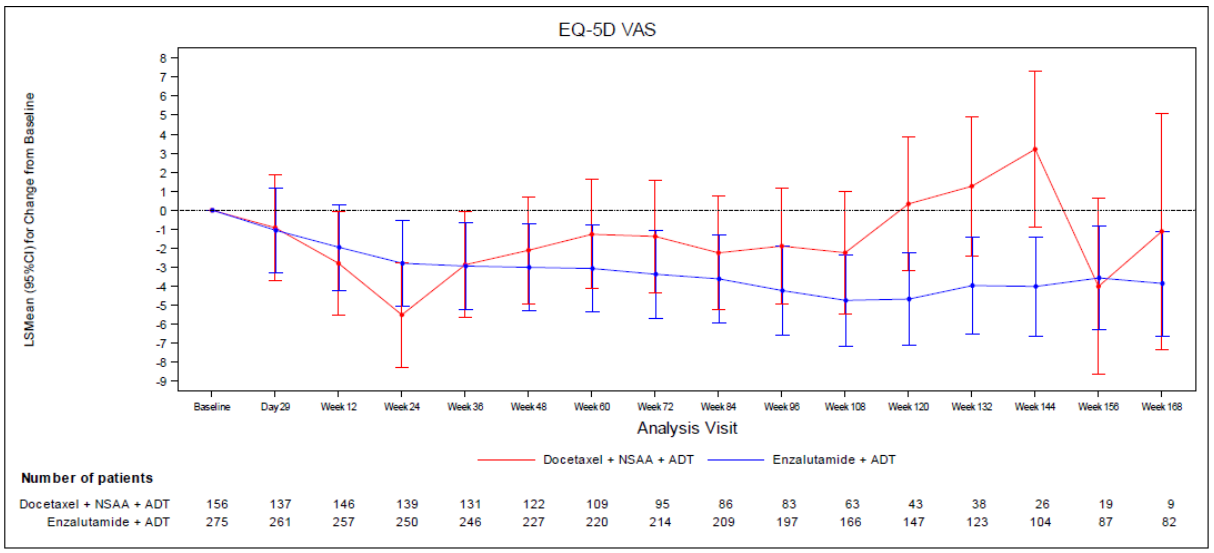


Abbildung 58: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

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 für diesen Endpunkt 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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ – RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-C30, einem generischen Fragebogen, erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) Finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidität“. Für die Auswertungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 wurde der aus der Literatur validierte und akzeptierte Trennwert (MCID ≥ 10 Punkte) nach Osoba et al. für die Beurteilung der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen. (35) Eine Erhebung des EORTC fand zu *Baseline*, an Tag 29, alle 12 Wochen von Randomisierung bis zu klinischer Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete. Ergänzend erfolgte eine Darstellung der Veränderung von Woche 156 (Soziale Funktion, Körperliche Funktion, Globaler Gesundheitsstatus) bzw. Woche 168 (Emotionale Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion) einschließlich möglicher *Follow-Up*-Visiten gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) für Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben und mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* aufweisen.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Rücklaufquoten

Angaben zu den Rücklaufquoten können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8 entnommen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	193/309 (62,5)	8,51 [8,15; 13,93]	105/171 (61,4)	5,62 [5,16; 8,31]	0,91 [0,69; 1,19] p = 0,4751
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	183/309 (59,2)	11,14 [8,41; 13,93]	105/171 (61,4)	5,59 [5,49; 8,08]	0,81 [0,62; 1,07] p = 0,1370
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	206/309 (66,7)	8,31 [5,59; 11,17]	109/171 (63,7)	5,55 [5,39; 5,95]	0,96 [0,73; 1,26] p = 0,7794
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	162/309 (52,4)	16,59 [11,30; 22,14]	83/171 (48,5)	15,47 [11,07; 24,90]	1,16 [0,85; 1,57] p = 0,3550
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	208/309 (67,3)	5,59 [5,42; 8,18]	101/171 (59,1)	5,62 [3,29; 11,01]	1,13 [0,86; 1,49] p = 0,3860
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	200/309 (64,7)	8,41 [5,75; 11,07]	114/171 (66,7)	5,55 [5,32; 6,05]	0,77 [0,59; 1,01] p = 0,0562

Quelle: (67)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des generischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 konnte in keiner der Dimensionen zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Bei einem etwas größeren Anteil der Dimensionen ergab sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid.

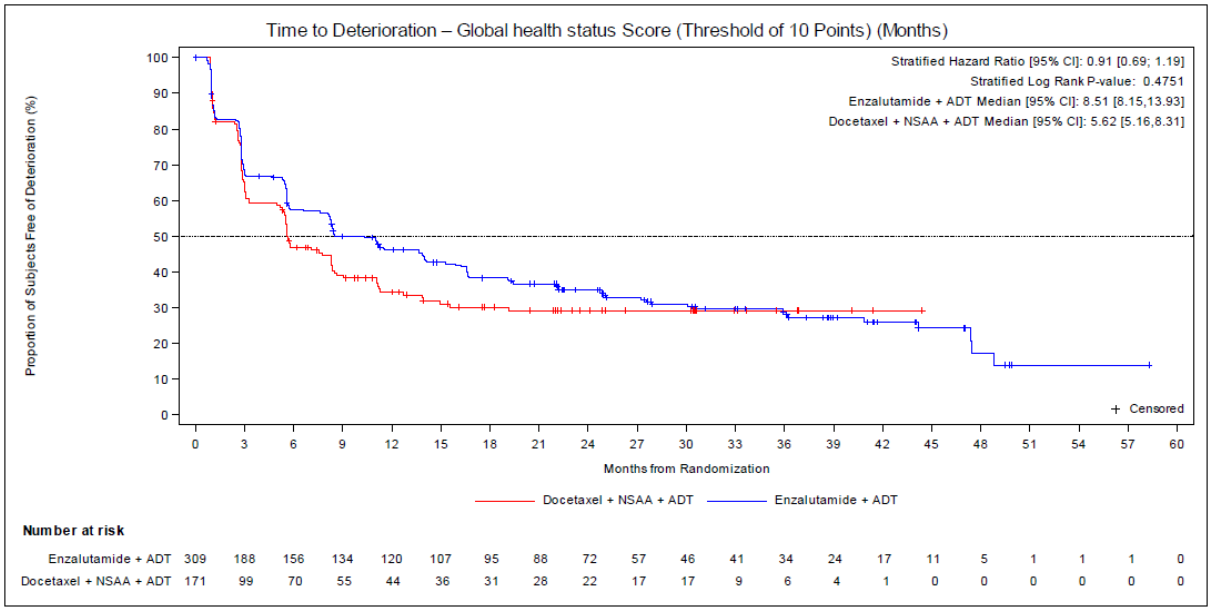


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

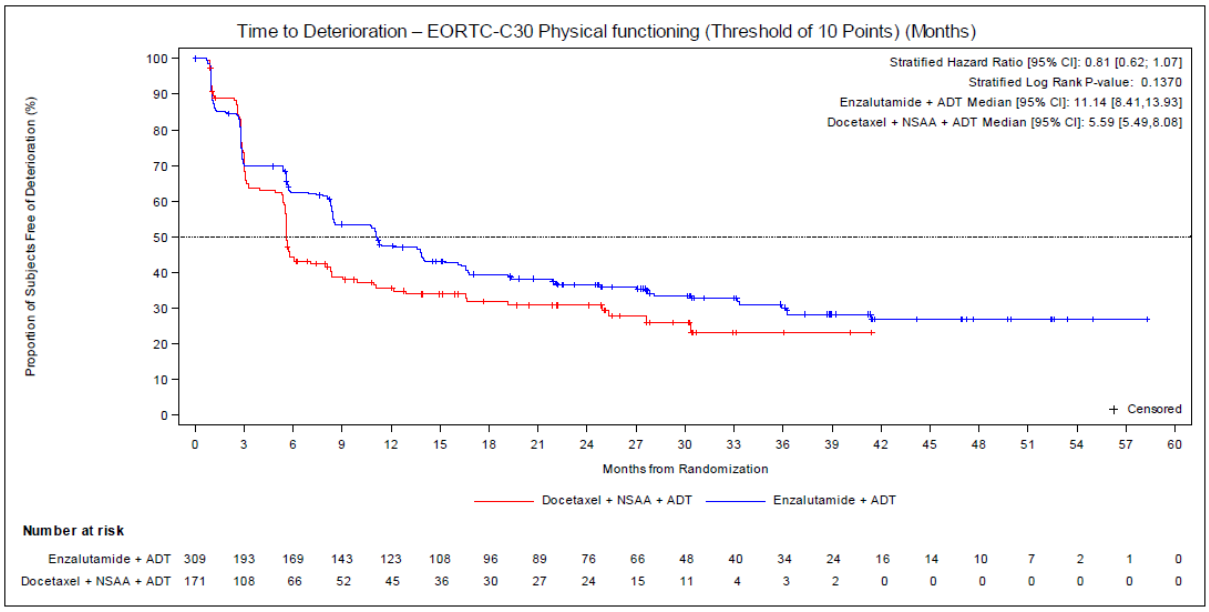


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

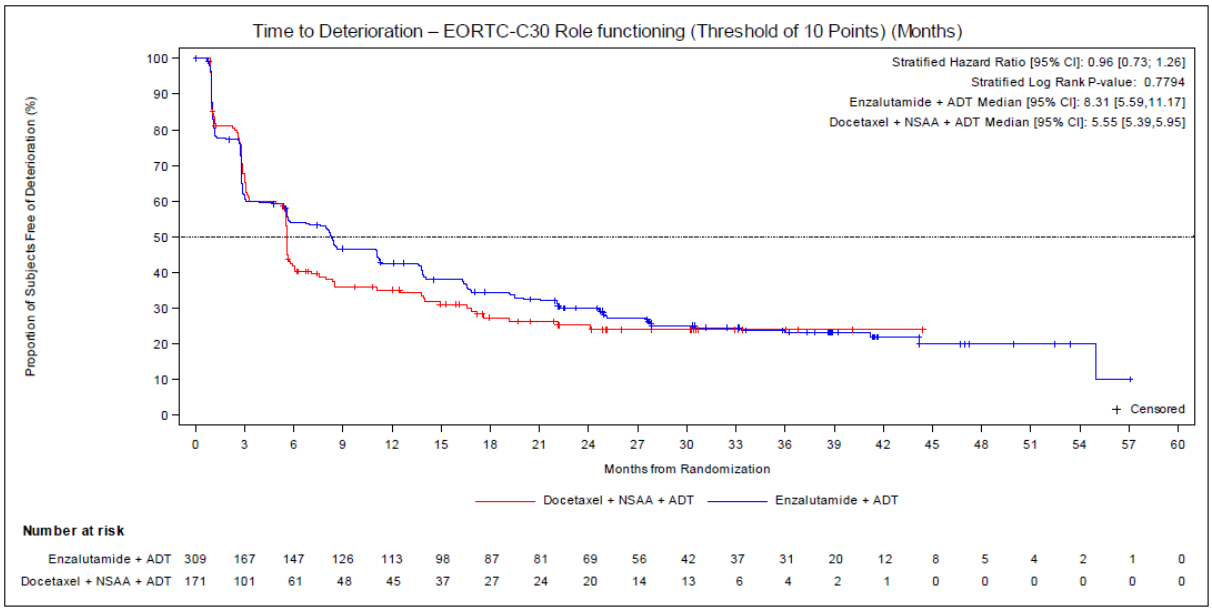


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

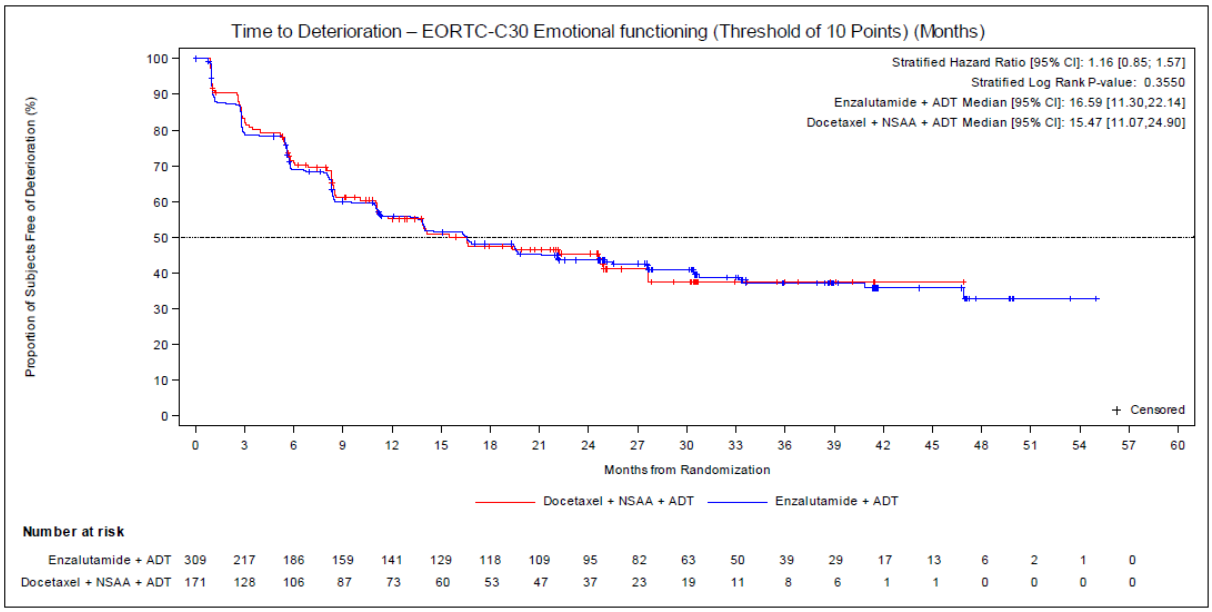


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

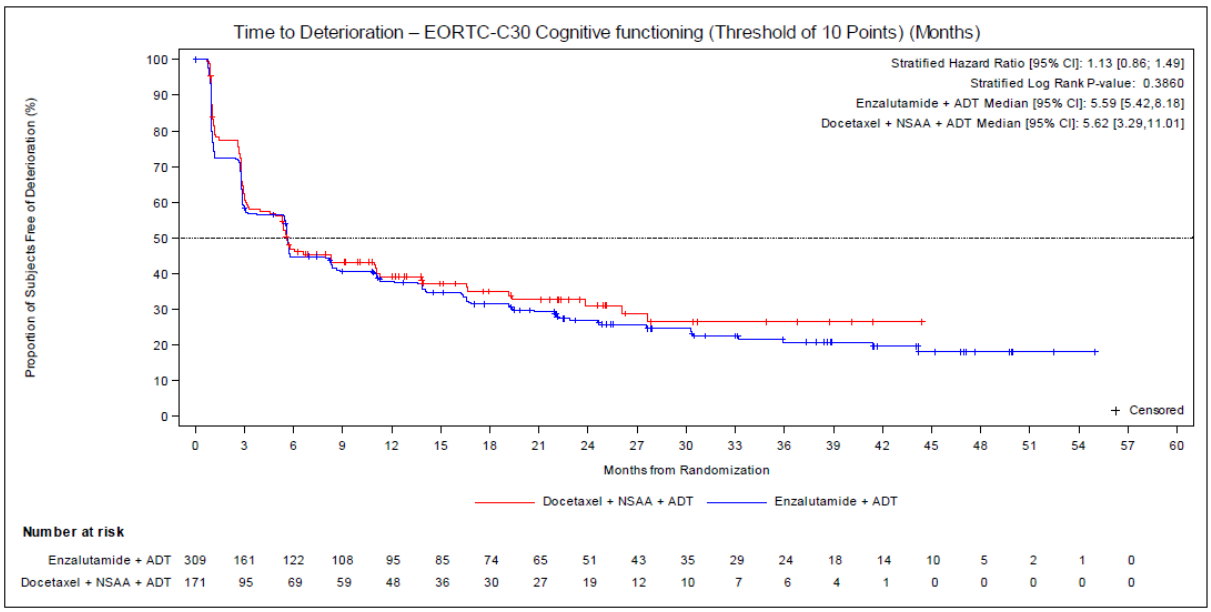


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

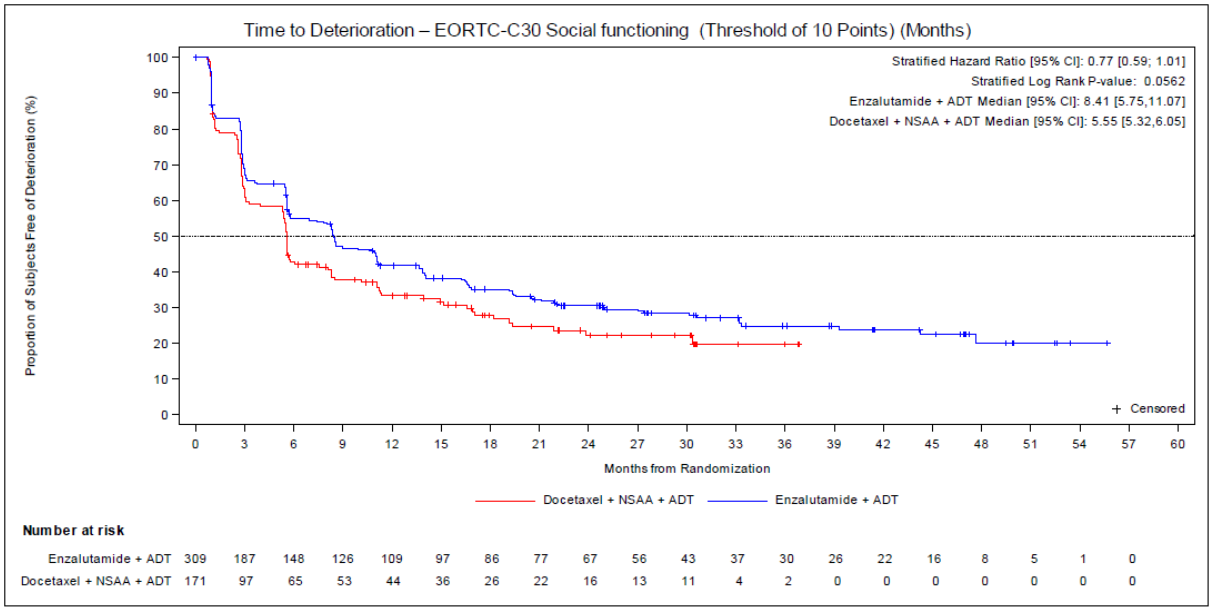


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**Docetaxel + NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**		**N[a]**	**Mittelwert (SD)**		**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	***Hedges' g* (95 %-KI)**
		***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**		***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus								
ENZAMET	278	75,51 (19,79)	-5,16 (1,13)	156	78,10 (18,14)	-3,60 (1,39)	-1,56 [-4,27; 1,15] p = 0,259	-0,11 [-0,31; 0,08]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion								
ENZAMET	278	88,57 (15,70)	-8,00 (1,02)	154	90,68 (14,71)	-6,00 (1,25)	-2,00 [-4,47; 0,46] p = 0,111	-0,16 [-0,36; 0,04]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion								
ENZAMET	278	86,99 (23,56)	-9,12 (1,57)	154	84,42 (27,13)	-5,36 (1,96)	-3,77 [-7,62; 0,09] p = 0,056	-0,19 [-0,39; 0,01]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion								
ENZAMET	278	84,17 (17,39)	-2,40 (1,08)	157	83,09 (18,01)	-0,19 (1,34)	-2,21 [-4,84; 0,42] p = 0,099	-0,16 [-0,36; 0,03]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion								
ENZAMET	278	87,71 (15,38)	-8,09 (1,14)	157	90,76 (15,49)	-4,30 (1,41)	-3,79 [-6,57; -1,01] p = 0,008	-0,27 [-0,46; -0,07]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion								
ENZAMET	278	88,49 (20,11)	-5,62 (1,28)	157	86,62 (21,22)	-2,53 (1,57)	-3,09 [-6,18; 0,00] p = 0,050	-0,20 [-0,39; 0,00]

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**Docetaxel + NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**		**N[a]**	**Mittelwert (SD)**		**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	***Hedges' g* (95 %-KI)**
		***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**		***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**		
Quelle: (67) a: Anzahl Patienten in der Auswertung Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; KI: Konfidenzintervall; LS-*Mean*: *Least Square Mean;* LS-MD :*Least Square Mean Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SD: *Standard deviation*; SE: *Standard error* Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der mITT-Population.								

Im Gegensatz zu den Ereigniszeitanalysen konnte anhand des MMRM-Modells für die Lebensqualitätsskala „Kognitive Funktion“ (LS-MD = -3,79 (95 %-KI [-6,57; -1,01]), p = 0,008) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT beobachtet werden. Allerdings lag das obere Konfidenzintervall auf Basis des *Hedges´ g* oberhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (*Hedges´ g* = -0,27 (95 %-KI [-0,46; -0,07])), wodurch der Effekt keine klinische Relevanz zeigte. Die weiteren Auswertungen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

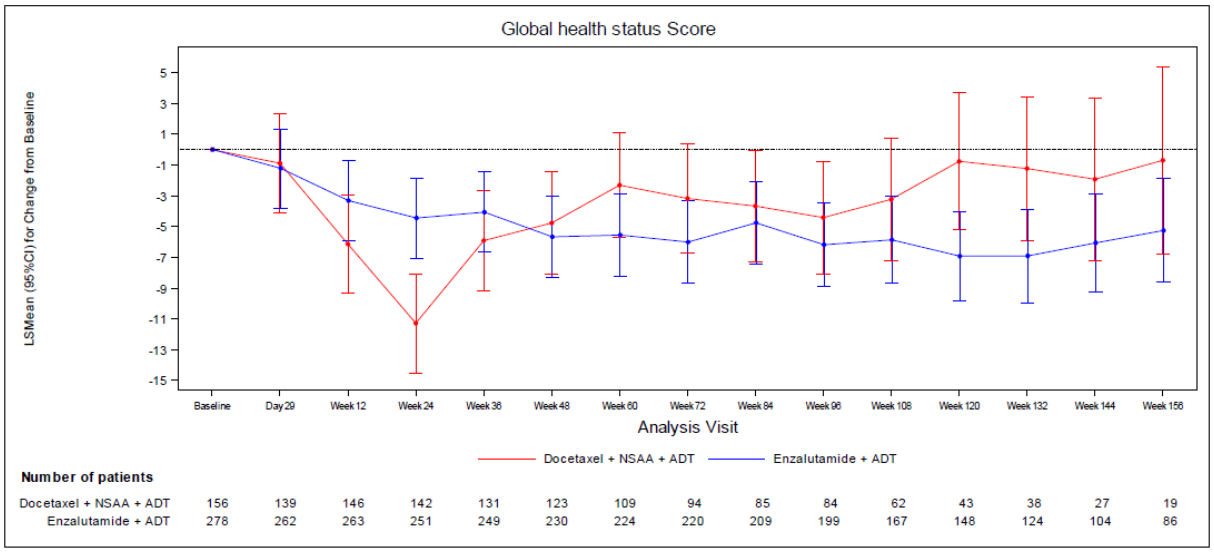


Abbildung 65: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

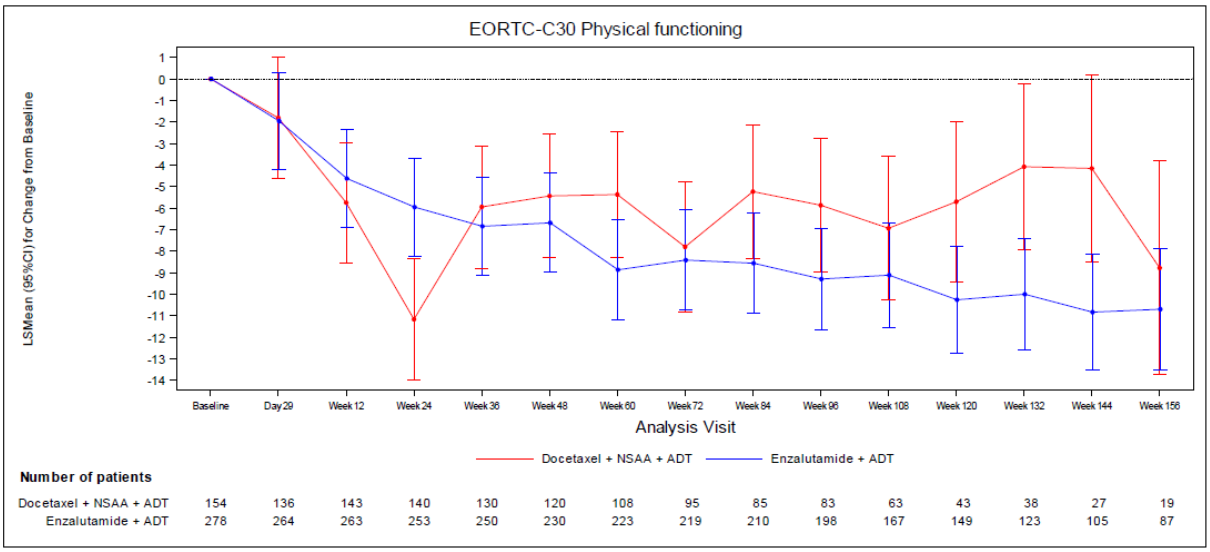


Abbildung 66: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

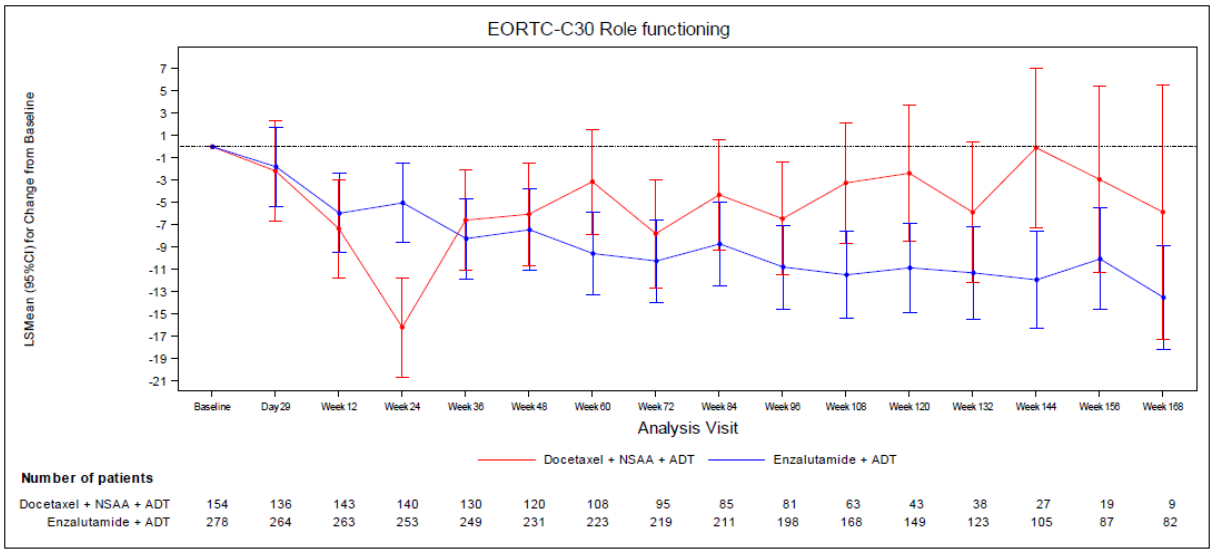


Abbildung 67: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

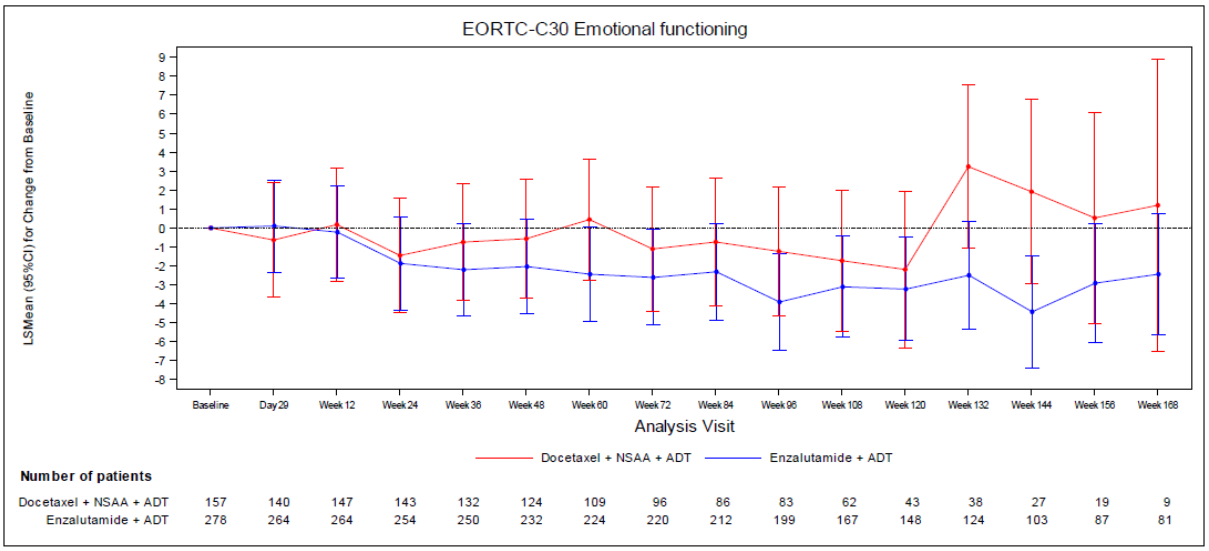


Abbildung 68: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

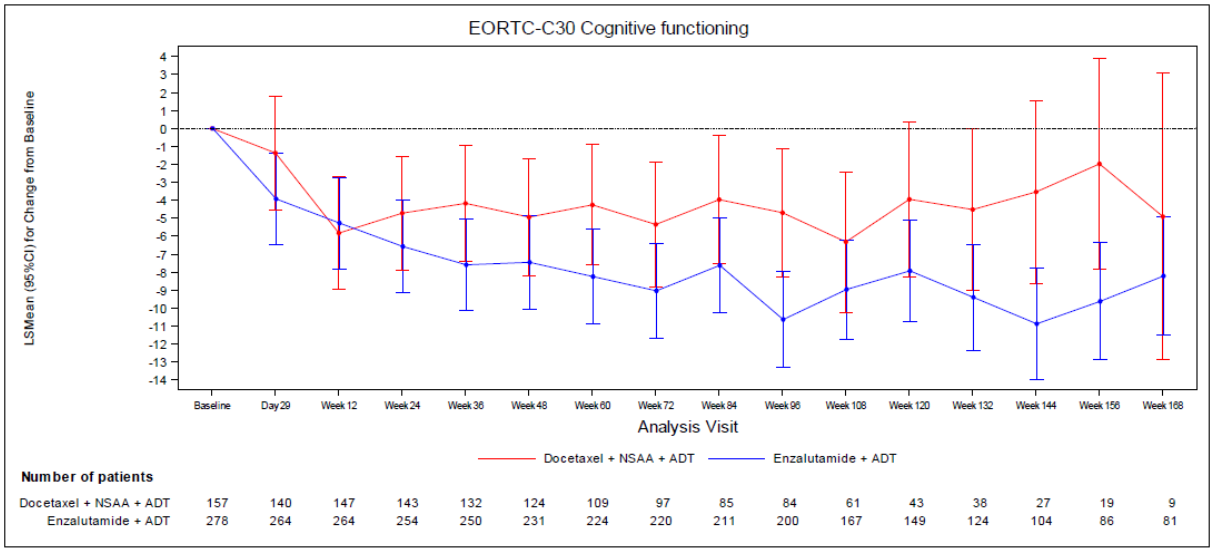


Abbildung 69: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

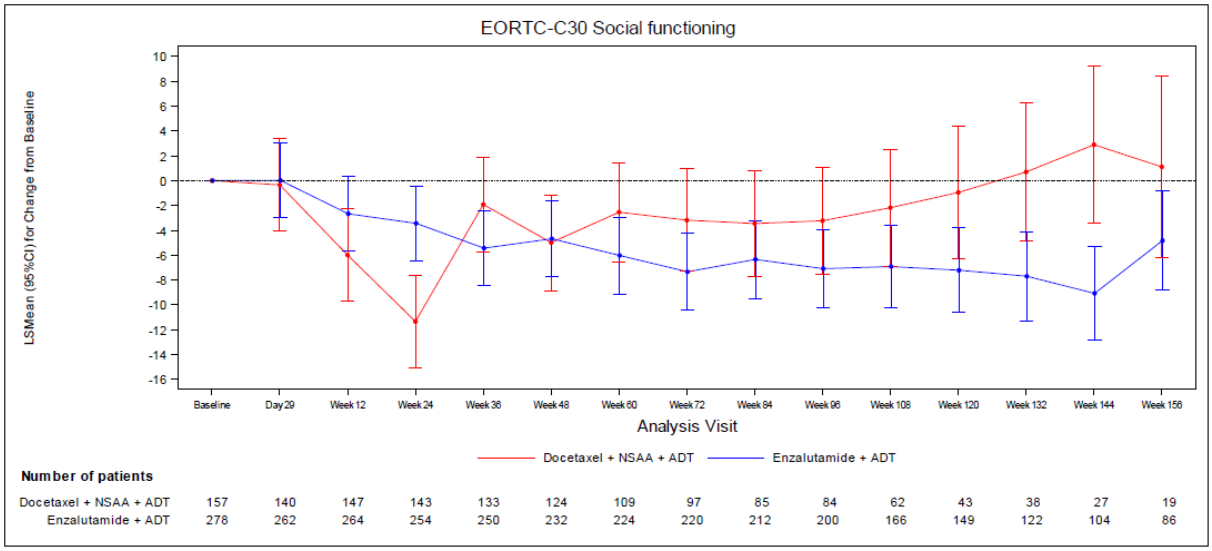


Abbildung 70: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

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 für diesen Endpunkt 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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ – RCT

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25, einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30, erhoben. Der EORTC QLQ-PR25 wurde spezifisch zur Beurteilung der Symptomatik und 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 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). Wie in Abschnitt 4.2.5.2 näher ausgeführt, liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25, keine validierte *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) in der Literatur vor. Folglich wurde eine skalenindividuelle MCID auf Basis der Methode von 0,5 x Standardabweichung auf Basis der Studiendaten zur ENZAMET-Studie hergeleitet und für die Beurteilung der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen: • Sexuelle Aktivität: MCID ≥ 12,50 Punkte • Sexualfunktion: MCID ≥ 12,76 Punkte Eine Erhebung des EORTC fand zu *Baseline*, an Tag 29, alle 12 Wochen von Randomisierung bis zu klinischer Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der mITT-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete. Ergänzend erfolgte eine Darstellung der Veränderung von Woche 168 (Sexuelle Aktivität) bzw. Woche 72 (Sexualfunktion) einschließlich möglicher *Follow-Up*-Visiten gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) für Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben und mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* aufweisen.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); ITT: *Intention-to-Treat*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*	

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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender

Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Rücklaufquoten

Angaben zu den Rücklaufquoten können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.2.9 entnommen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 (Zeit bis zur Verschlechterung)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,50 Punkte)					
ENZAMET	159/309 (51,5)	5,59 [2,83; 9,00]	92/171 (53,8)	3,29 [2,86; 11,07]	0,95 [0,71; 1,28] p = 0,7595
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,76 Punkte)					
ENZAMET	46/309 (14,9)	8,31 [3,06; 13,83]	32/171 (18,7)	5,26 [2,79; 11,07]	0,81 [0,46; 1,46] p = 0,4872

Quelle: (67)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

In der Studie ENZAMET ergaben die Dimensionen „Sexuelle Aktivität" (HR = 0,95 (95 %-KI [0,71; 1,28]), p = 0,7595) und „Sexualfunktion" (HR = 0,81 (95 %-KI [0,46; 1,46]), p = 0,4872) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

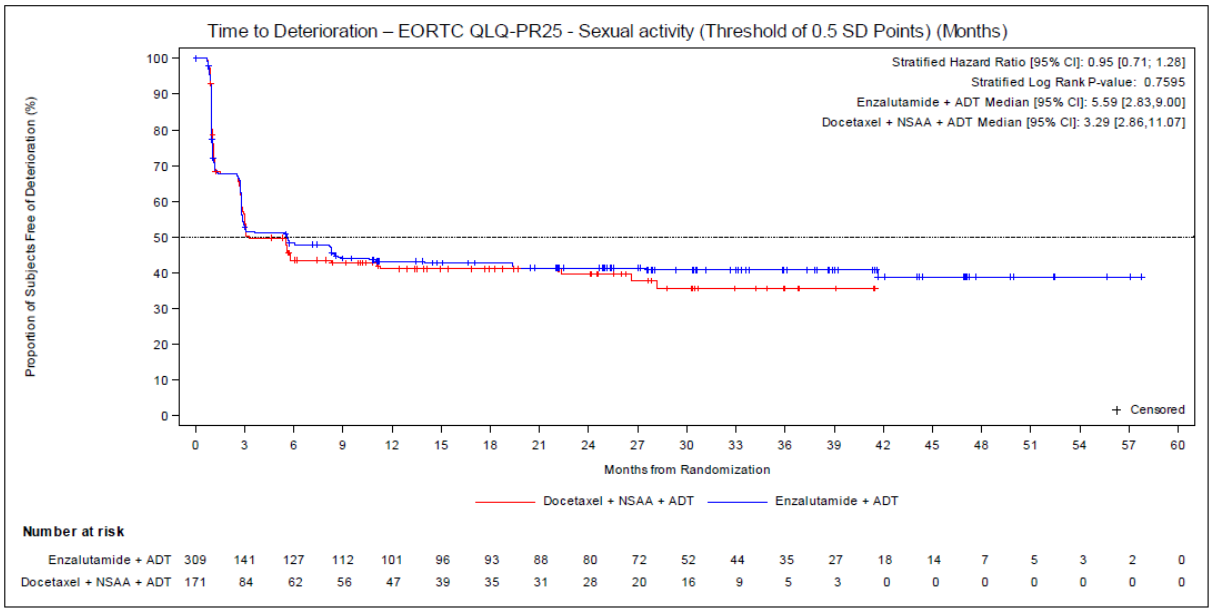


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,50 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

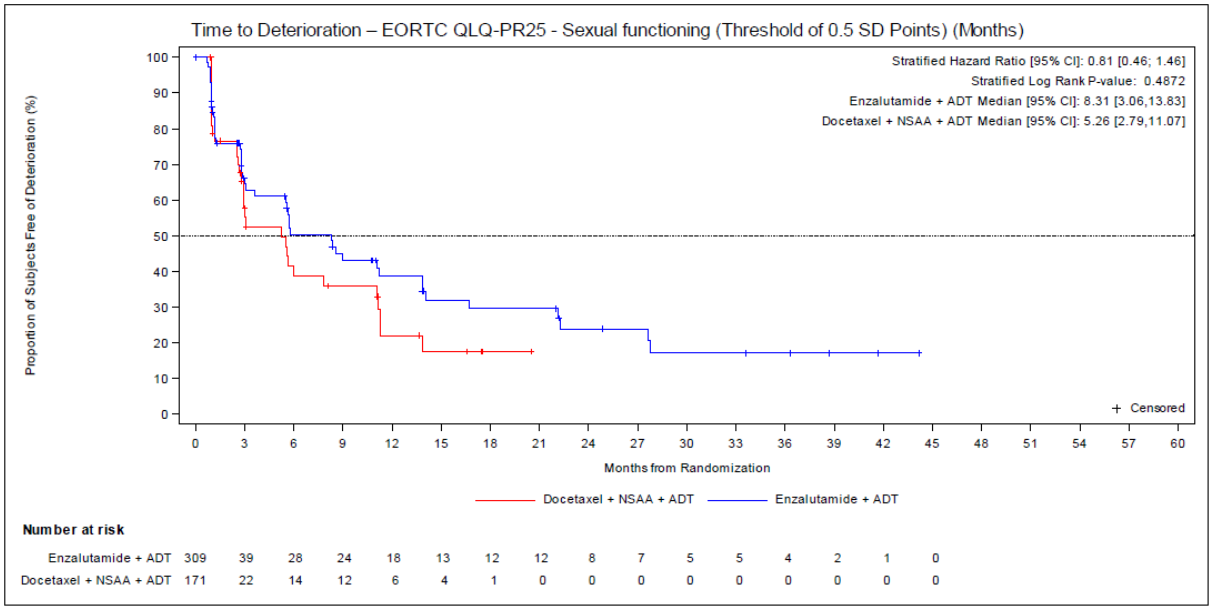


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,76 Punkte)“– Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Enzalutamid + ADT**			**Docetaxel + NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	
	N[a]	***Baseline*** **Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N[a]**	***Baseline*** **Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	***Hedges' g*** **(95 %-KI)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität								
ENZAMET	273	23,99 (25,03)	-13,95 (1,26)	156	25,11 (25,72)	-12,64 (1,56)	-1,31 [-4,39; 1,76] p = 0,403	-0,08 [-0,28; 0,11]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion								
ENZAMET	70	49,37 (25,37)	-17,15 (3,13)	48	65,97 (19,96)	-13,50 (3,39)	-3,65 [-11,06; 3,76] p = 0,331	-0,18 [-0,55; 0,19]

Quelle: (67)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SD: *Standard deviation*; SE: *Standard error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der mITT-Population.

Die Auswertungen des MMRM-Modells für die Studie ENZAMET bestätigten die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen. In keiner der beiden Dimensionen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden.

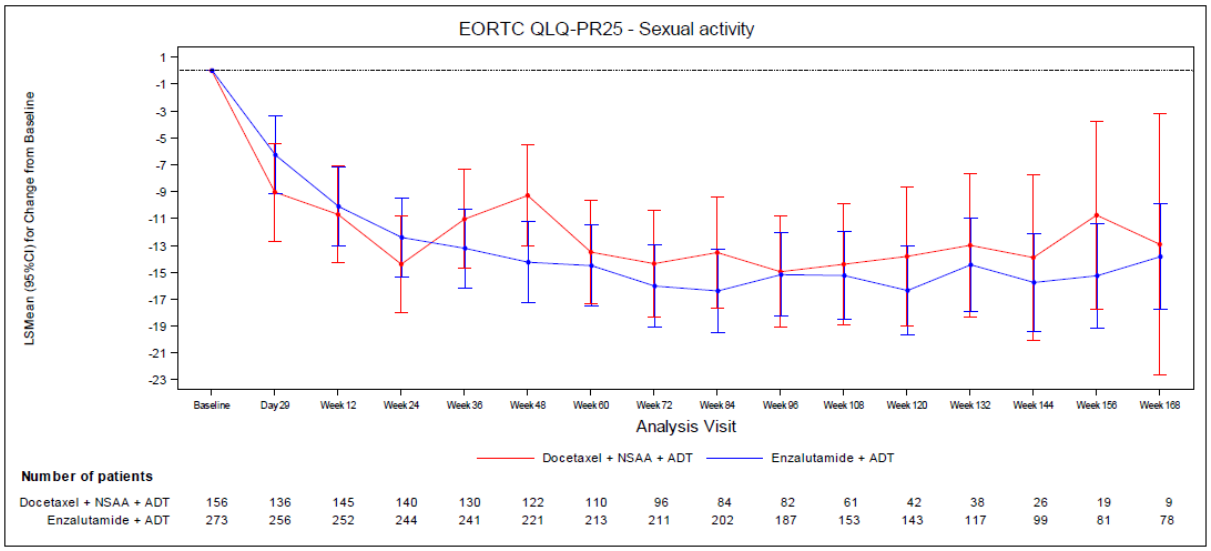


Abbildung 73: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

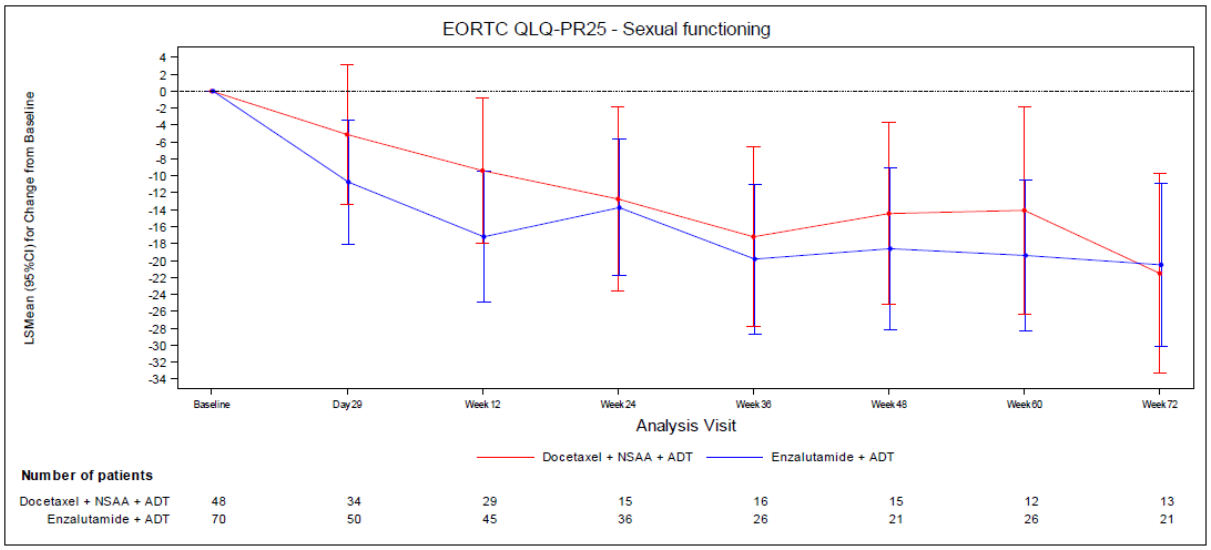


Abbildung 74: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

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 für diesen Endpunkt identifiziert wurde.

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

4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT

4.3.1.3.1.4.1 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 4-84: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als ein unerwünschter medizinischer Vorfall bei einem Patienten oder einem Patienten in klinischen Studien, dem ein pharmazeutisches Produkt verabreicht wurde, welches nicht notwendigerweise einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung aufwies. Ein UE konnte somit jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines auffälligen Laborbefundes), Symptom oder jede Erkrankung mit zeitlichem Zusammenhang zum Gebrauch der Studienmedikation sein, unabhängig davon, ob das Auftreten mit dem medizinischen Produkt in Zusammenhang stand oder nicht. UEs umfassten demnach die nachfolgenden Ereignisse: • Alle vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen • Alle Reaktionen auf das Arzneimittel aufgrund von Überdosierung, Missbrauch, Entzug, Empfindlichkeit, Toxizität oder Versagen der erwarteten pharmakologischen Wirkung (sofern zutreffend) • Offensichtlich in keinem Zusammenhang stehende Erkrankungen, einschließlich der Verschlechterung (Schweregrad, Häufigkeit) bereits bestehender Krankheiten • Verletzungen oder Unfälle • Abweichungen bei physiologischen Tests oder körperlichen Untersuchungen, die eine klinische Intervention oder weitere Untersuchung erforderten (über die Anordnung einer wiederholten Untersuchung hinaus) • Laborabweichungen, die eine klinische Intervention oder weitere Untersuchungen erforderlich machten (über die Anordnung eines Labortests hinaus) • Jedes unerwünschte Ereignis, das nach dem im Protokoll spezifizierten Berichtszeitraum eingetreten ist und das nach Einschätzung des Prüfarztes einen Zusammenhang mit dem Arzneimittel aufwies. 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 auftrat. Die im elektronischen Prüfbogen gesammelten und berichteten Daten zu den UEs wurden klassifiziert und zusammengefasst sowie deren Schweregrad vom Prüfarzt gemäß *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.03 bewertet. Alle UEs wurden unter Verwendung von MedDRA v21.0 kodiert. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden detaillierte Informationen (z. B. Start- und Endzeitpunkt, Schweregrad, kausale Beziehung zur Prüfmedikation, usw.) gesammelt. Bei nicht schwerwiegenden UEs wurden nur die Visite und der Grad nach NCI-CTCAE erfasst. Die Prüfärzte sollten bei jeder Visite das Vorhandensein einer der folgenden spezifischen UE prüfen: Anämie, febrile Neutropenie, Durchfall, Übelkeit, Müdigkeit, Infektion, erhöhtes ALT oder AST, erhöhte Kreatininwerte, verringerte Neutrophilenzahl und Krampfanfälle. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Neben der Auswertung der Expositionszeit-adjustierten Analyse bzw. 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:

Studie	Operationalisierung
	• 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 des Beckens (PT) o Wirbelsäulenmetastasen (PT) o Hodenmetastasen (PT) o Bauchfellmetastasen (PT) o Lungenmetastasen (PT) o Lebermetastasen (PT) o Metastasenschmerz (PT) o Prostatametastasen (PT) o Neubildung der Prostata (PT) o Prostatakarzinom (PT) o Prostatakarzinom mit Metastasen (PT) o Prostatakarzinom Rezidiv (PT) o Prostatakarzinom Stadium I (PT) o Prostatakarzinom Stadium II (PT) o Prostatakarzinom Stadium III (PT) o Prostatakarzinom Stadium IV (PT) o Prostataadenom (PT) o Tumor-bedingtes Fieber (PT) o Tumorschmerz (PT) o Tumorthrombose (PT) Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der Expositionszeit-adjustierten Analyse unter Berücksichtigung aller aufgetretenen unerwünschten Ereignisse auf Basis der modifizierten *Safety*-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben sowie mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; NCI: *National Cancer Institute*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; 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 4-85: 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einer potenziellen Verzerrung durch die erheblichen Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet sind, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit hoch 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 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]**	***Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse					
ENZAMET	315 (12.354)	1.658,01 (1.516,2)	152 (1.306)	2.458,05 (2.382,2)	0,67 [0,57; 0,79] p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
ENZAMET	315 (12.284)	1.648,14 (1.507,6)	152 (1.304)	2.456,05 (2.378,6)	0,67 [0,57; 0,79] p < 0,0001

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET wiesen zum Zeitpunkt des Datenschnittes 315 von 320 Patienten (98,4 %) im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. In der Docetaxel + NSAA + ADT-Gruppe lag der Anteil bei 96,2 % (152/158 Patienten). Innerhalb der Expositionszeit-adjustierten Analyse auf Basis der Anzahl an aufgetretenen unerwünschten Ereignissen zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT (IRR = 0,67 (95 %-KI [0,57; 0,79]), p < 0,0001). Dieser Unterschied bestätigte sich ebenfalls im Rahmen der progressionsbereinigten Analyse (IRR = 0,67 (95 %-KI [0,57; 0,79]), p < 0,0001).

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.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – RCT

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) waren im Studienbericht a priori definiert und wurden wie folgt operationalisiert: • Konvulsionen *(Narrow SMQ of “convulsions”*) • Hypertonie (*Narrow SMQ of ‘Hypertension’*) • Abnahme der Neutrophilenzahl (*Preferred terms of ‘neutrophil count decreased’, ‘neutropenia’, ‘agranulocytosis’, ‘granulocyte count decreased’, ‘granulocytopenia’, ‘febrile neutropenia’, ‘neutrophil percentage decreased’, ‘band neutrophil count decreased’ und ‘band neutrophil percentage decreased’*) • Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (*All preferred terms under the MedDRA High Level Group Term: ‘mental impairment disorders’*) • Ischämische Herzerkrankung (*Narrow SMQs of ‘Myocardial Infarction’ and ‘Other Ischaemic Heart Disease’*) • Andere ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (*Narrow SMQs of ‘Haemorrhagic Central Nervous System Vascular Conditions’, ‘Ischaemic Central Nervous System Vascular Conditions’ and ‘Cardiac Failure’*) • Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (*Preferred term of ‘posterior reversible encephalopathy syndrome’*) • Fatigue (*Preferred terms of ‘fatigue’ and ‘asthenia’*) • Sturz (*Preferred term of ‘fall’*) • Frakturen (*All preferred terms under the MedDRA High Level Group Terms: ‘fractures’*) • Bewusstlosigkeit (*Preferred terms of ‘loss of consciousness,’ ‘syncope’ and ‘presyncope’*) • Thrombozytopenie (*Preferred terms of ‘thrombocytopenia’ and ‘platelet count decreased’*) • Muskoskelettale Ereignisse (*Preferred terms of ‘back pain’, ‘arthralgia’, ‘myalgia’, ‘musculoskeletal pain’, ‘pain in extremity’, ‘musculoskeletal stiffness’, ‘muscular weakness’ and ‘muscle spasms’*) • Schwerwiegende unerwünschte Hautreaktionen (*Narrow SMQ of ‘Severe Cutaneous Adverse Reactions’*) • Angioödem (*Narrow SMQ of ‘Angioedema’*) • Ausschlag (*All preferred terms including term “rash”*) • Zweite primäre maligne Erkrankung (*Narrow SMQs of ‘Malignant or Unspecified Tumours’ customized to exclude preferred terms of ‘congenital fibrosarcoma’, ‘congenital malignant neoplasm’, ‘congenital retinoblastoma’, ‘metastases to…’, ‘metastasis’, ‘metastatic neoplasm’, ‘prostate cancer’, ‘carcinoid tumour of the prostate’ and ‘neoplasm prostate’ AND (inclusive of) Narrow SMQ of ‘Myelodysplastic Syndrome’ AND (inclusive of) All preferred terms under High-level term of ‘myeloproliferative disorders (excluding leukaemias)’*)

Studie	Operationalisierung
	Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ erfolgte eine Darstellung der Expositionszeit-adjustierten Analyse differenziert nach Schweregrad (Gesamt, nicht schwere Ereignisse [CTCAE Grad < 3], schwere Ereignisse [CTCAE Grad ≥ 3], schwerwiegende Ereignisse) unter Berücksichtigung aller aufgetretenen unerwünschten Ereignisse auf Basis der modifizierten *Safety*-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben sowie mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben). Für die schwerwiegenden Ereignisse von besonderem Interesse werden zusätzlich die Ereigniszeitanalysen dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; UE: Unerwünschtes Ereignis; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; SMQ: *Standardised MedDRA Queries*	

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 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als gering angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einer potenziellen Verzerrung durch die erheblichen Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet sind, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen.

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

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen					
ENZAMET – Gesamt	4 (6)	n. b. (0,7)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.
nicht schwer	4 (5)	n. b. (0,6)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.
schwer	1 (1)	n. b. (0,1)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.
schwer-wiegend	4 (5)	n. b. (0,6)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET konnten insgesamt nur sechs Ereignisse einer Konvulsion beobachtet werden, welche alle in der Enzalutamid + ADT-Behandlungsgruppe auftraten. Aufgrund der geringen Ereignisraten war die Durchführung der Expositionszeit-adjustierten Analyse nicht möglich.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N[c] (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen					
ENZAMET	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,4691

Quelle: (70)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In Bezug auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergab sich im Rahmen der Ereigniszeitanalyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

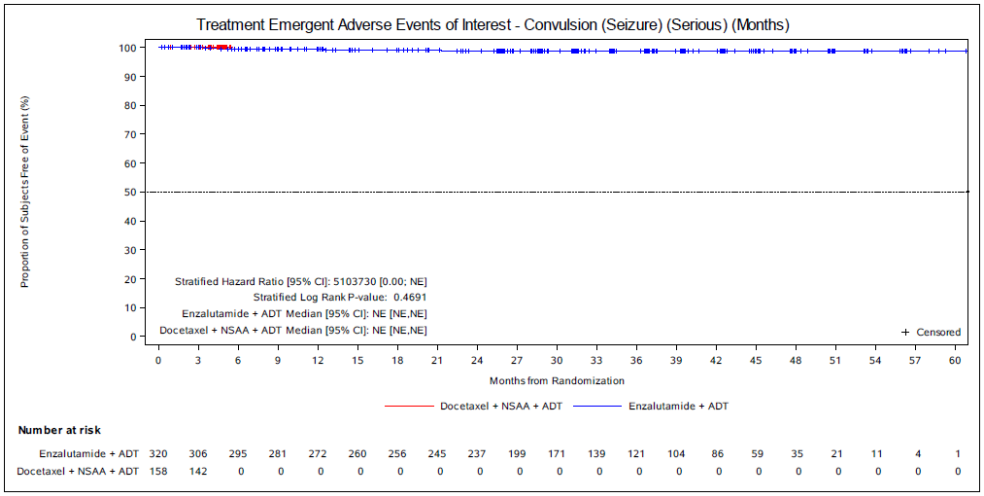


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (71)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie					
ENZAMET – Gesamt	76 (305)	39,08 (37,4)	8 (11)	20,79 (20,1)	1,88 [0,84; 4,19] p = 0,1227
nicht schwer	68 (245)	30,54 (30,1)	6 (7)	13,06 (12,8)	2,34 [0,93; 5,88] p = 0,0708
schwer	24 (60)	8,15 (7,4)	3 (4)	7,59 (7,3)	1,07 [0,28; 4,15] p = 0,9170
schwer-wiegend	3 (3)	n. b. (0,4)	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

Bezüglich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse – Hypertonie wiesen mehr Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm (23,8 %) eine Hypertonie auf als in der Docetaxel + NSAA + ADT-Gruppe (5,1 %). Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern ergab sich anhand der Expositionszeit-adjustierten Analyse weder für die Gesamtanzahl an Ereignissen noch nach Differenzierung für die unterschiedlichen Schweregrade ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N[c] (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie					
ENZAMET	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,1179

Quelle: (70)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In Bezug auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergab sich im Rahmen der Ereigniszeitanalyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

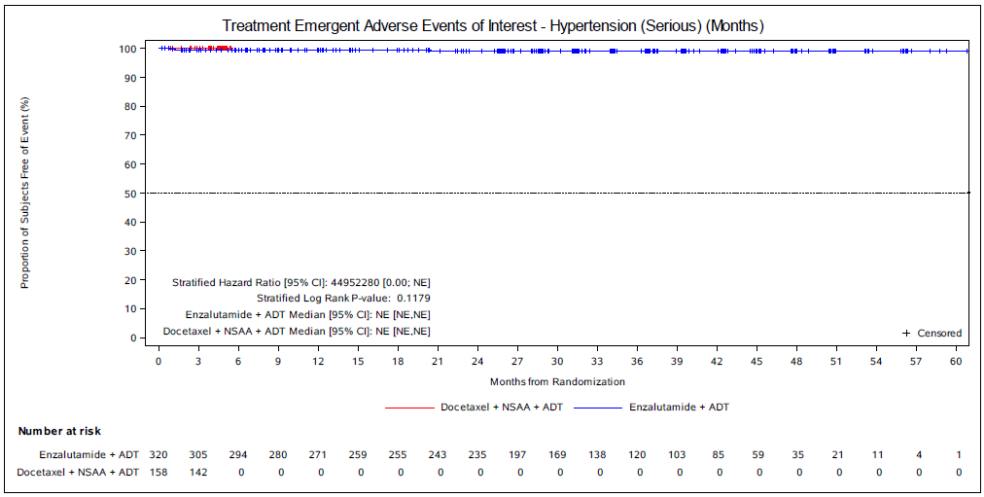


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (71)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl					
ENZAMET – Gesamt	14 (22)	2,65 (2,7)	42 (51)	95,03 (93,0)	0,03 [0,02; 0,05] p < 0,0001
nicht schwer	12 (20)	2,29 (2,5)	10 (11)	19,45 (20,1)	0,12 [0,05; 0,31] p < 0,0001
schwer	2 (2)	0,25 (0,2)	34 (40)	72,77 (73,0)	0,00 [0,00; 0,01] p < 0,0001
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	25 (30)	n. b. (54,7)	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET traten hinsichtlich des UE von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl mit 4,4 % der Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm deutlich weniger Patienten mit mindestens einem Ereignis auf als im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm (26,6 %). Während sich im Rahmen der Expositionszeit-adjustierten Analyse für die übergeordneten UE einer Abnahme der Neutrophilenzahl (IRR = 0,03 (95 %-KI [0,02; 0,05]), p < 0,0001), für die nicht schweren Ereignisse (IRR = 0,12 (95 %-KI [0,05; 0,31]), p < 0,0001) sowie für die schweren Ereignisse (IRR = 0,00 (95 %-KI [0,00; 0,01]), p < 0,0001) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + NSAA + ADT ergab, konnte für die schwerwiegenden Fälle einer Abnahme der Neutrophilenzahl das IRR aufgrund von null Ereignissen im Enzalutamid + ADT-Arm nicht berechnet werden. Der Anteil an Patienten mit einer schwerwiegenden Abnahme einer Neutrophilenzahl war im Kontrollarm mit 15,8 % hoch.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N[c] (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl					
ENZAMET	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/158 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0 [0,00; n. b.] p < 0,0001

Quelle: (70)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Während im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm kein Ereignis einer schwerwiegenden Abnahme einer Neutrophilenzahl aufgetreten ist, lag der Anteil im Kontrollarm bei 15,8 %. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 0,0 (95 %-KI [0,00; n. b.]), p < 0,0001).

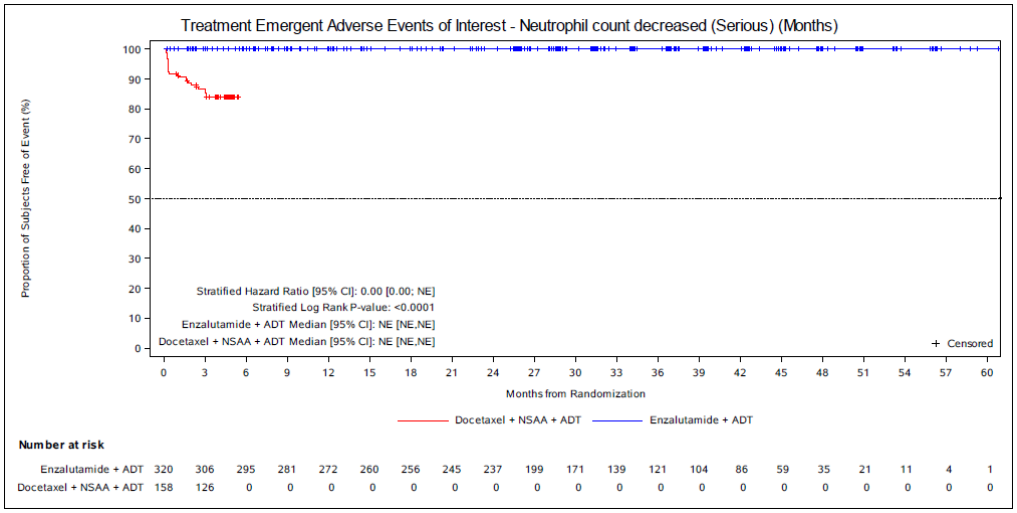


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (71)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen					
ENZAMET – Gesamt	55 (217)	32,33 (26,6)	5 (6)	10,73 (10,9)	3,01 [1,05; 8,66] p = 0,0405
nicht schwer	55 (217)	32,33 (26,6)	5 (6)	10,73 (10,9)	3,01 [1,05; 8,66] p = 0,0405
schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET trat eine kognitive Beeinträchtigung und Gedächtnisstörung bei 17,2 % (55/320) im Enzalutamid + ADT-Arm bzw. bei 3,2 % (5/158) der Patienten im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid + ADT (IRR = 3,01 (95 %-KI [1,05; 8,66]), p = 0,0405). In beiden Behandlungsarmen wurden keine schweren und schwerwiegenden Ereignisse einer kognitiven Beeinträchtigung oder Gedächtnisstörung erfasst.

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einer kongitiven Beeinträchtigung oder Gedächtnisstörung aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung					
ENZAMET – Gesamt	22 (36)	4,42 (4,4)	1 (1)	1,82 (1,8)	2,43 [0,33; 17,79] p = 0,3822
nicht schwer	13 (22)	n. a. (2,7)	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer	11 (14)	1,72 (1,7)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,94 [0,12; 7,21] p = 0,9555
schwer-wiegend	11 (14)	1,72 (1,7)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,94 [0,12; 7,21] p = 0,9555

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes wiesen etwas mehr Patienten unter Enzalutamid + ADT (6,9 %) im Vergleich zur Docetaxel + NSAA + ADT-Behandlungsgruppe (0,6 %) eine ischämische Herzerkrankung auf. Unter Berücksichtigung der Expositionsdauer im jeweiligen Behandlungsarm ist kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtanzahl an ischämischen Herzerkrankungen sowie für die differenzierten Auswertungen nach Schweregrad zu beobachten.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N[c] (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung					
ENZAMET	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/158 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,03; 3,08] p = 0,2652

Quelle: (70)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Während im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm elf Patienten (3,4 %) eine schwerwiegende ischämische Herzerkrankung aufwiesen, lag der Anteil im Kontrollarm bei 0,6 %. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR = 0,28 (95 %-KI [0,03; 3,08]), p = 0,2652).

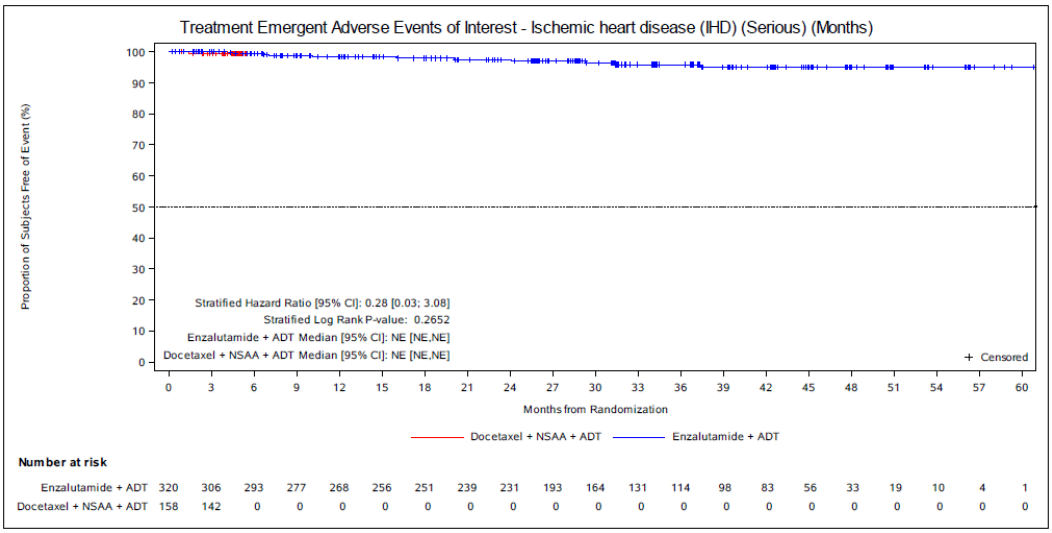


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (71)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse					
ENZAMET – Gesamt	12 (16)	1,96 (2,0)	1 (1)	1,82 (1,8)	1,08 [0,14; 8,18] p = 0,9415
nicht schwer	9 (12)	1,47 (1,5)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,81 [0,10; 6,25] p = 0,8387
schwer	4 (4)	n. a. (0,5)	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	8 (8)	n. a. (1,0)	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

Hinsichtlich sonstiger ausgewählter kardiovaskulärer Ereignisse zeigten in der Studie ENZAMET insgesamt wenige Patienten (3,8 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 0,6 % [Docetaxel + NSAA + ADT]) in beiden Behandlungsarmen ein Ereignis. Folglich ergab sich auf Basis der Expositionszeit-adjustierten Analyse für die jeweilige Auswertung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N[c] (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse					
ENZAMET	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.

Quelle: (70)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In Bezug auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergab sich im Rahmen der Ereigniszeitanalyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

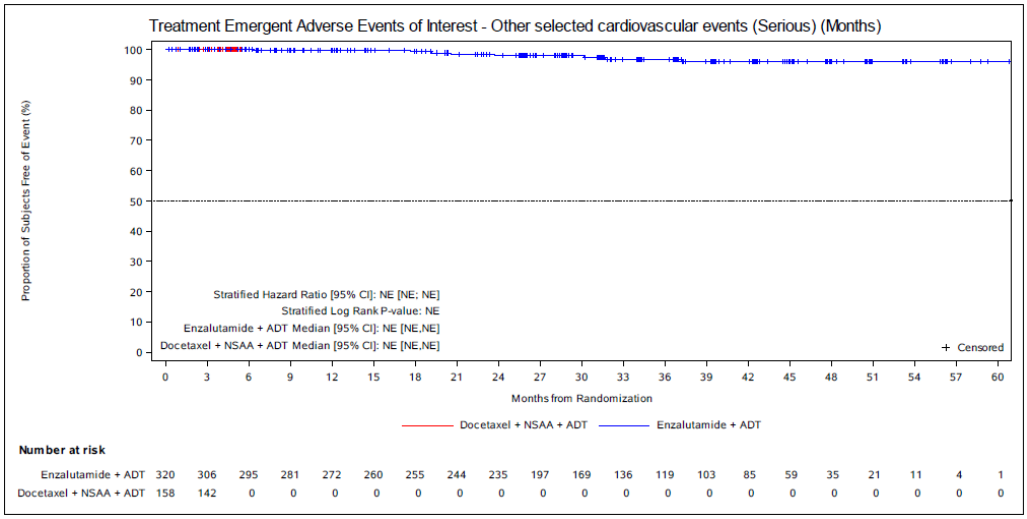


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (71)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom					
ENZAMET – Gesamt	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
nicht schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET zeigte sich in keinem der beiden Behandlungsarme ein Fall eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom. Folglich ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue					
ENZAMET – Gesamt	244 (1.492)	189,48 (183,1)	99 (141)	258,12 (257,2)	0,73 [0,57; 0,94] p = 0,0147
nicht schwer	242 (1.468)	185,67 (180,2)	99 (141)	258,14 (257,2)	0,72 [0,56; 0,92] p = 0,0096
schwer	16 (24)	n. a. (2,9)	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. a.: Nicht anwendbar; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET trat zum Zeitpunkt des Datenschnittes bei längerer Beobachtungsdauer eine Fatigue häufiger im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm (76,3 %) als in der Docetaxel + NSAA + ADT-Behandlungsgruppe (62,7 %) auf. Im Rahmen der Expositionszeit-adjustierten Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT hinsichtlich aller aufgetretenen Fälle einer Fatigue (IRR = 0,73 (95 %-KI [0,57; 0,94]) p = 0,0147) sowie der nicht schweren Ereignisse (IRR = 0,72 (95 %-KI [0,56; 0,92]) p = 0,0096). Während in der Kontrollgruppe keine Fälle einer schweren und schwerwiegenden Fatigue beobachtet werden konnten, traten wenige schwere Fälle im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm auf. Ein Unterschied für die schweren und schwerwiegenden Ereignisse war aufgrund der fehlenden Ereignisse im Kontrollarm nicht berechenbar. Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einer Fatigue aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung					
ENZAMET – Gesamt	9 (12)	n. a. (1,5)	0 (0)	n. b.	n. b.
nicht schwer	6 (9)	n. a. (1,1)	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer	3 (3)	n. a. (0,4)	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	4 (4)	n. a. (0,5)	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. a.: Nicht anwendbar; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

Während in der Studie ENZAMET im Enzalutamid + ADT-Arm bei 2,8 % der Patienten eine zweite primäre maligne Erkrankung auftrat, konnte im Kontrollarm kein Ereignis nachgewiesen werden. Das IRR konnte im Zuge der Expositionszeit-adjustierten Analyse aufgrund der fehlenden Ereignisse im Kontrollarm nicht berechnet werden.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N[c] (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung					
ENZAMET	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,4701

Quelle: (70)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In Bezug auf die SUE einer zweiten primär malignen Erkrankung ergab sich im Rahmen der Ereigniszeitanalyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

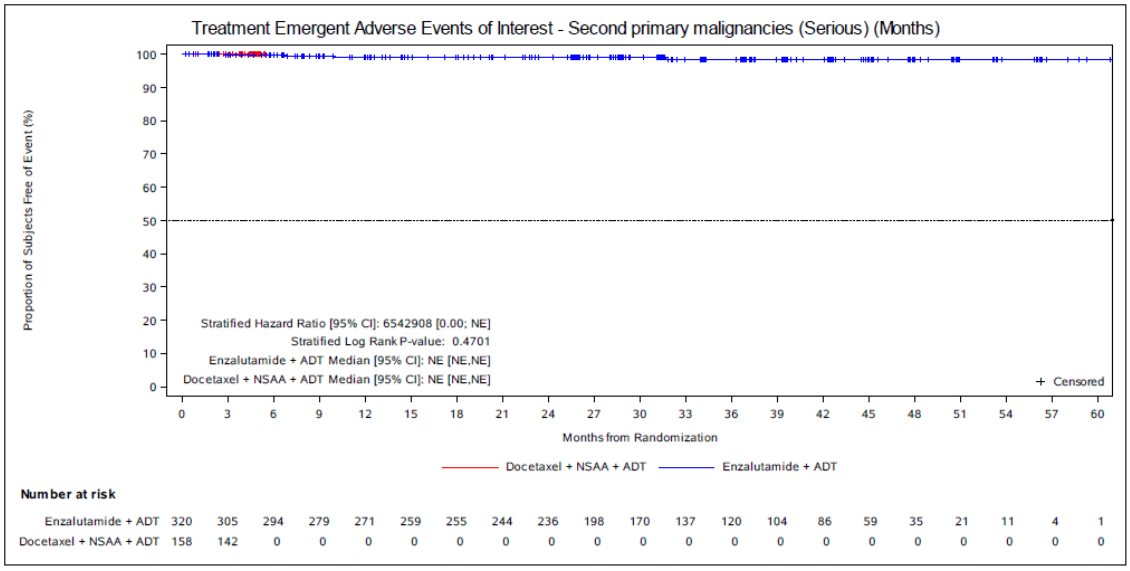


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (71)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz					
ENZAMET – Gesamt	37 (70)	8,59 (8,6)	1 (1)	1,82 (1,8)	4,72 [0,65; 34,14] p = 0,1241
nicht schwer	33 (65)	7,97 (8,0)	1 (1)	1,82 (1,8)	4,38 [0,61; 31,74] p = 0,1432
schwer	4 (5)	n. a. (0,6)	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	4 (5)	n. a. (0,6)	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. a.: Nicht anwendbar; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET traten zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT (11,9 %) häufiger Ereignisse eines Sturzes auf als im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm (0,6 %). Unter Berücksichtigung der Expositionszeit ergab sich hingegen weder für die Gesamtanzahl an Stürzen noch für die nicht schweren Fälle eines Sturzes ein statistisch signifikanter Unterschied. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Ereignisse konnte auf Basis der geringen Ereigniszahlen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen berechnet werden.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N[c] (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz					
ENZAMET	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.

Quelle: (70)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In Bezug auf die SUE eines Sturzes ergab sich im Rahmen der Ereigniszeitanalyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

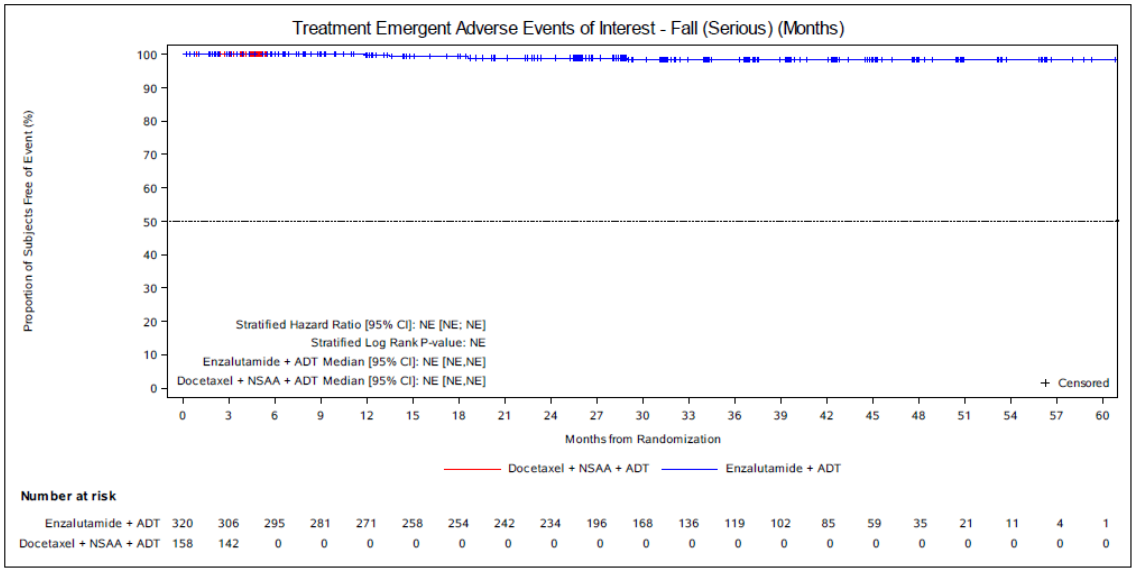


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (71)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Frakturen

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Frakturen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Frakturen					
ENZAMET – Gesamt	26 (40)	4,91 (4,9)	3 (3)	5,46 (5,5)	0,90 [0,28; 2,91] p = 0,8587
nicht schwer	20 (32)	3,92 (3,9)	2 (2)	3,64 (3,6)	1,08 [0,26; 4,52] p = 0,9173
schwer	6 (8)	0,98 (1,0)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,54 [0,07; 4,33] p = 0,5608
schwer-wiegend	10 (11)	1,35 (1,4)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,74 [0,10; 5,77] p = 0,7748

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

Zum Zeitpunkt der Analyse traten in der Studie ENZAMET unter Enzalutamid + ADT (26/320; 8,1 %) mehr Frakturen auf als in der Docetaxel + NSAA + ADT-Gruppe (3/158; 1,9 %). Innerhalb der Expositionszeit-adjustierten Analyse ergab sich für keine der Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Frakturen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N[c] (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Frakturen					
ENZAMET	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/158 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,04; 13,19] p = 0,8325

Quelle: (70)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In Bezug auf die SUE einer Fraktur ergab sich im Rahmen der Ereigniszeitanalyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

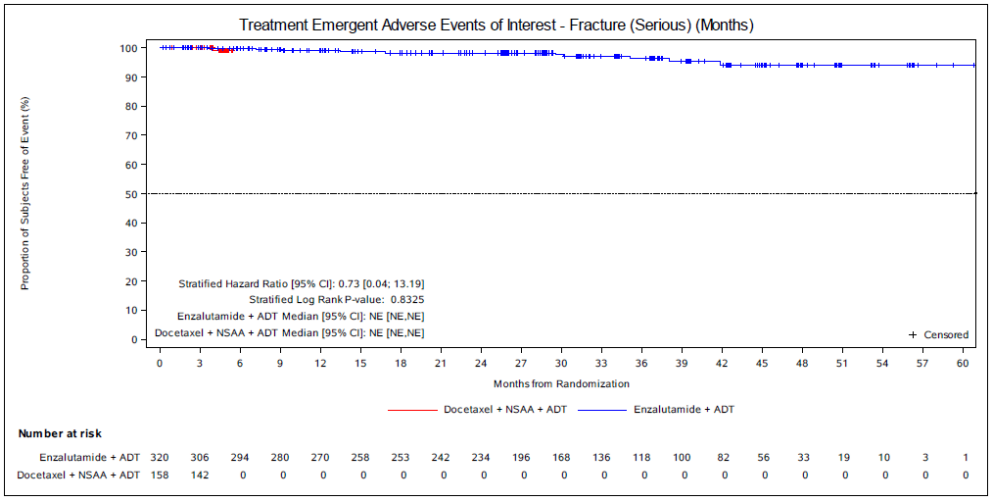


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Frakturen“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (71)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit					
ENZAMET – Gesamt	14 (25)	3,07 (3,1)	5 (5)	9,10 (9,1)	0,34 [0,13; 0,88] p = 0,0269
nicht schwer	4 (12)	1,47 (1,5)	3 (3)	5,46 (5,5)	0,27 [0,08; 0,96] p = 0,0429
schwer	11 (13)	1,59 (1,6)	2 (2)	3,64 (3,6)	0,44 [0,10; 1,95] p = 0,2779
schwer-wiegend	3 (3)	0,37 (0,4)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,20 [0,02; 1,96] p = 0,1670

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes traten in der Studie ENZAMET unerwünschte Ereignisse einer Bewusstlosigkeit unter Enzalutamid + ADT (14/320; 4,4 %) geringfügig häufiger auf als in der Docetaxel + NSAA + ADT-Behandlungsgruppe (5/158; 3,2 %). Berücksichtigt man die unterschiedlichen Expositionszeiten in den beiden Behandlungsarmen, so ergibt sich auf übergeordneter Ebene (IRR = 0,34 (95 %-KI [0,13; 0,88]), p = 0,0269) und für die nicht schweren Ereignisse (IRR = 0,27 (95 %-KI [0,08; 0,96]), p = 0,0429) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Fälle konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N[c] (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit					
ENZAMET	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/158 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. b.] p = 0,1662

Quelle: (70)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In Bezug auf die SUE einer Fraktur ergab sich im Rahmen der Ereigniszeitanalyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

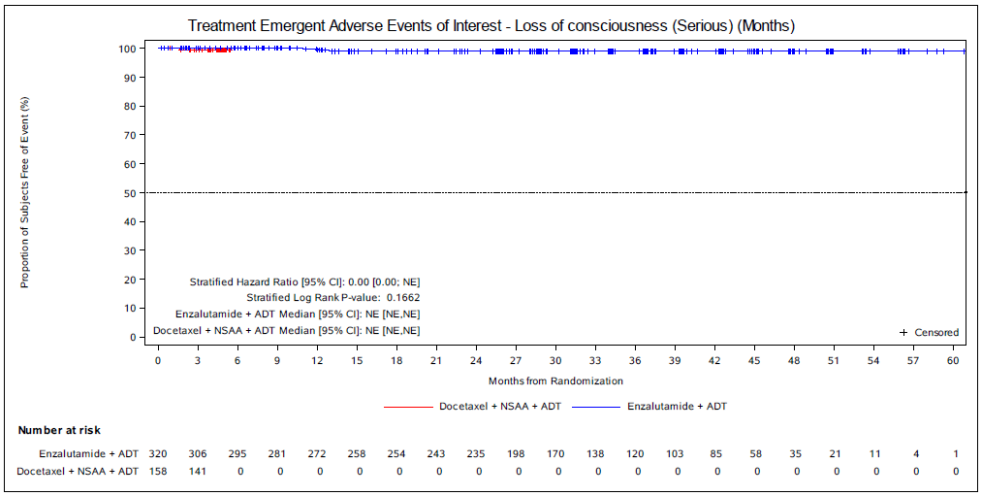


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (71)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombozytopenie

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombozytopenie					
ENZAMET – Gesamt	7 (20)	2,45 (2,5)	1 (1)	1,82 (1,8)	1,35 [0,18; 10,10] p = 0,7707
nicht schwer	7 (20)	2,45 (2,5)	1 (1)	1,82 (1,8)	1,35 [0,18; 10,10] p = 0,7707
schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET konnte hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombozytopenie für keine der Auswertungen ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einer Thrombozytopenie aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse					
ENZAMET – Gesamt	189 (1.167)	146,79 (143,2)	55 (110)	202,25 (200,6)	0,73 [0,51; 1,03] p = 0,0716
nicht schwer	186 (1.158)	145,06 (142,1)	55 (108)	197,69 (197,0)	0,73 [0,52; 1,04] p = 0,0844
schwer	9 (9)	1,10 (1,1)	2 (2)	3,64 (3,6)	0,30 [0,07; 1,41] p = 0,1277
schwer-wiegend	4 (4)	n. a. (0,5)	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. a.: Nicht anwendbar; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET traten zum Zeitpunkt des Datenschnittes muskoskelettale Ereignisse insgesamt häufiger im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm (59,1 %) als in der Docetaxel + NSAA + ADT-Behandlungsgruppe (34,8 %) auf. Nach Adjustierung für die unterschiedlichen Expositionszeiten war für die Gesamtanzahl an aufgetretenen muskoskelettalen Ereignissen (IRR = 0,73 (95 %-KI [0,51; 1,03]), p = 0,0716) sowie die nicht schweren Ereignisse (IRR = 0,73 (95 %-KI [0,52; 1,04]), p = 0,0844) kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. Auch für die schweren und schwerwiegenden Fälle ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N[c] (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse					
ENZAMET	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,2729

Quelle: (70)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In Bezug auf die SUE eines muskoskelettalen Ereignisses ergab sich im Rahmen der Ereigniszeitanalyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

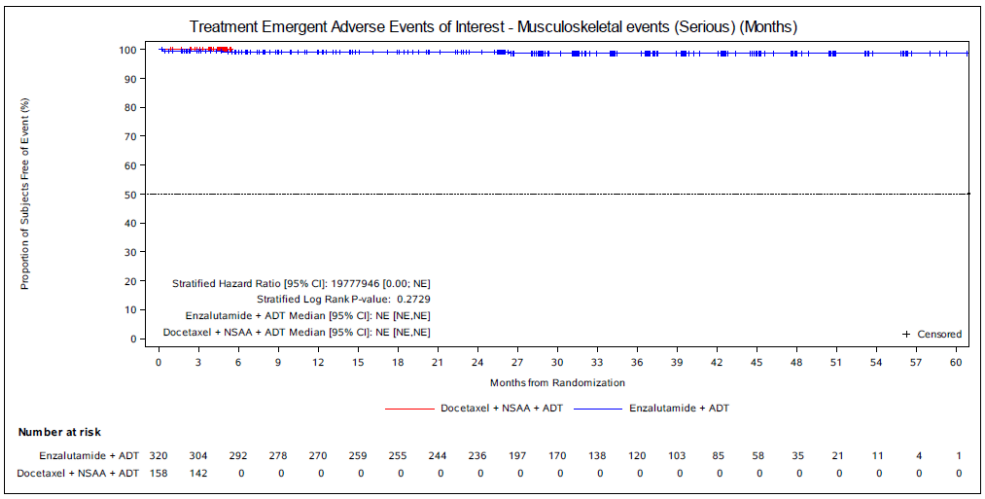


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (71)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen					
ENZAMET – Gesamt	0 (0)	n. b.	3 (3)	n. a. (5,5)	n. b.
nicht schwer	0 (0)	n. b.	3 (3)	n. a. (5,5)	n. b.
schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. a.: Nicht anwendbar; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET konnte hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – schwere unerwünschte Hautreaktionen für keine der Auswertungen auf Basis der geringen Ereignisraten ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einer schweren unerwünschten Hautreaktion aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem					
ENZAMET – Gesamt	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
nicht schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET trat bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes kein Ereignis eines Angioödems in einem der Behandlungsarme auf.

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse eines Angioödems aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag					
ENZAMET – Gesamt	26 (62)	7,92 (7,6)	13 (16)	30,85 (29,2)	0,26 [0,10; 0,63] p = 0,0031
nicht schwer	26 (62)	7,92 (7,6)	13 (16)	30,85 (29,2)	0,26 [0,10; 0,63] p = 0,0031
schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der Studie ENZAMET ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + NSAA + ADT hinsichtlich der Gesamtanzahl an aufgetretenen Ausschlägen sowie den nicht schweren Fällen (IRR = 0,26 (95 %-KI [0,10; 0,63]), p = 0,0031). In keinem der beiden Behandlungsarme traten schwere oder schwerwiegende Ausschläge auf.

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse eines Ausschlags aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse konnten – mit Ausnahme von kognitiven Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT bei der Gesamtanzahl und nicht schweren Fällen) – nur statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid + ADT nachgewiesen werden. Während sich dieser Vorteil für die Ereignisse „Fatigue“, „Bewusstlosigkeit“ und „Ausschlag“ auf die Gesamtanzahl sowie die nicht schweren Ereignisse beschränkte, erwies sich Enzalutamid + ADT in Bezug auf die Abnahme der Neutrophilenzahl ebenfalls für die schweren und schwerwiegenden Ereignisse als überlegen.

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.

4.3.1.3.1.4.3 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 4-116: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 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) 21.0 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. Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind: • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) o Fatigue (PT) o Schmerz (PT) o Ödem peripher (PT) o Grippeähnliche Erkrankung (PT) o Fieber (PT) • *Gefäßerkrankungen (SOC)* o Hitzegefühl (PT) • *Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)* o Myalgie (PT) • Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) o Übelkeit (PT) o Diarrhö (PT) o Stomatitis (PT) o Erbrechen (PT) • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) o Periphere sensorische Neuropathie (PT) o Geschmacksstörung (PT) o Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) o Alopezie (PT)

Studie	Operationalisierung
	• Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) o Hautinfektion (PT) o Harnwegsinfektion (PT) • Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) o Husten (PT) • Untersuchungen (SOC) o Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) o ALT erhöht (PT) • *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)* o Gynäkomastie (PT) • Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) o Anämie (PT) o Febrile Neutropenie (PT) Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind: • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) o Febrile Neutropenie (PT) • Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) • Untersuchungen (SOC) o Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) • Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) SUE Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm bzw. bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind: • Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) o Febrile Neutropenie (PT) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ erfolgte eine Darstellung der Expositionszeit-adjustierten Analyse unter Berücksichtigung aller aufgetretenen unerwünschten Ereignisse auf Basis der modifizierten *Safety*-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben sowie mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben). Für die SUE nach SOC und PT war die Durchführung von Ereigniszeitanalysen möglich. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
a: Für die jeweilige SOC lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Demzufolge wird das Ergebnis der SOC in diesem Abschnitt nicht dargestellt, diese dient jedoch der Zuordnung der aufgetretenen PT zur SOC. Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 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 4-117: 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als gering angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einer potentiellen Verzerrung durch die erheblichen Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet sind, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen bzw. der Ereigniszeitanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde daher insgesamt mit hoch 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.*

Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]**	***Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
ENZAMET	267 (1.927)	250,16 (236,5)	118 (214)	393,93 (390,3)	0,64 [0,51; 0,79] p < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)					
ENZAMET	242 (1.477)	187,43 (181,3)	99 (140)	256,43 (255,4)	0,73 [0,57; 0,94] p = 0,0139
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Schmerz (PT)					
ENZAMET	58 (113)	16,01 (13,9)	18 (24)	44,54 (43,8)	0,36 [0,19; 0,68] p = 0,0018
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Ödem peripher (PT)					
ENZAMET	45 (120)	14,72 (14,7)	20 (20)	36,38 (36,5)	0,40 [0,25; 0,65] p = 0,0002
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Grippeähnliche Erkrankung (PT)					
ENZAMET	22 (29)	3,56 (3,6)	8 (8)	14,55 (14,6)	0,24 [0,11; 0,54] p = 0,0005
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fieber (PT)					
ENZAMET	1 (1)	0,12 (0,1)	13 (13)	23,65 (23,7)	0,01 [0,00; 0,04] p < 0,0001
Gefäßerkrankungen (SOC)					
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzegefühl (PT)					
ENZAMET	24 (54)	6,62 (6,6)	8 (8)	14,55 (14,6)	0,46 [0,22; 0,96] p = 0,0382

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)					
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) – Myalgie (PT)					
ENZAMET	35 (150)	19,47 (18,4)	23 (28)	50,57 (51,1)	0,39 [0,17; 0,86] p = 0,0199
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)					
ENZAMET	178 (1.033)	138,61 (126,8)	85 (166)	319,13 (302,8)	0,43 [0,31; 0,61] p < 0,0001
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Übelkeit (PT)					
ENZAMET	64 (137)	17,87 (16,8)	24 (31)	57,11 (56,5)	0,31 [0,18; 0,56] p < 0,0001
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)					
ENZAMET	47 (152)	18,25 (18,7)	32 (36)	67,35 (65,7)	0,27 [0,14; 0,51] p < 0,0001
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Stomatitis (PT)					
ENZAMET	7 (8)	0,98 (1,0)	16 (19)	35,25 (34,7)	0,03 [0,01; 0,07] p < 0,0001
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Erbrechen (PT)					
ENZAMET	11 (20)	3,79 (2,5)	8 (10)	17,36 (18,2)	0,22 [0,06; 0,83] p = 0,0260
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
ENZAMET	173 (935)	139,80 (114,8)	72 (111)	208,10 (202,5)	0,67 [0,46; 0,97] p = 0,0357
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)					
ENZAMET	24 (136)	17,02 (16,7)	30 (39)	70,54 (71,1)	0,24 [0,11; 0,55] p = 0,0007
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)					
ENZAMET	20 (55)	6,91 (6,8)	19 (21)	41,34 (38,3)	0,17 [0,07; 0,40] p < 0,0001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)					
ENZAMET	35 (136)	19,86 (16,7)	1 (2)	3,61 (3,6)	5,50 [1,06; 28,56] p = 0,0428
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
ENZAMET	99 (411)	54,28 (50,4)	64 (104)	191,01 (189,7)	0,28 [0,18; 0,44] p < 0,0001

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) – Alopezie (PT)					
ENZAMET	18 (75)	9,06 (9,2)	35 (46)	85,07 (83,9)	0,11 [0,05; 0,22] p < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
ENZAMET	123 (282)	36,47 (34,6)	34 (49)	89,89 (89,4)	0,41 [0,27; 0,62] p < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Hautinfektion (PT)					
ENZAMET	18 (18)	2,21 (2,2)	5 (5)	9,10 (9,1)	0,24 [0,09; 0,66] p = 0,0053
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Harnwegsinfektion (PT)					
ENZAMET	16 (21)	3,04 (2,6)	5 (6)	11,07 (10,9)	0,27 [0,09; 0,88] p = 0,0296
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
ENZAMET	111 (535)	69,34 (65,7)	39 (65)	121,21 (118,6)	0,57 [0,35; 0,93] p = 0,0258
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Husten (PT)					
ENZAMET	35 (86)	12,03 (10,6)	17 (21)	38,10 (38,3)	0,32 [0,14; 0,70] p = 0,0044
Untersuchungen (SOC)					
ENZAMET	92 (455)	62,37 (55,8)	33 (67)	124,56 (122,2)	0,50 [0,29; 0,87] p = 0,0147
Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)					
ENZAMET	13 (21)	2,45 (2,6)	18 (21)	38,04 (38,3)	0,06 [0,03; 0,14] p < 0,0001
Untersuchungen (SOC) – ALT erhöht (PT)					
ENZAMET	11 (14)	1,72 (1,7)	5 (5)	9,10 (9,1)	0,19 [0,07; 0,53] p = 0,0015
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)					
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) – Gynäkomastie (PT)					
ENZAMET	29 (152)	18,64 (18,7)	1 (1)	1,82 (1,8)	10,25 [1,43; 73,58] p = 0,0208

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
ENZAMET	41 (129)	17,42 (15,8)	48 (74)	139,36 (135,0)	0,12 [0,07; 0,22] p < 0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)					
ENZAMET	34 (115)	15,74 (14,1)	30 (43)	76,77 (78,4)	0,20 [0,10; 0,42] p < 0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)					
ENZAMET	1 (1)	0,12 (0,1)	25 (29)	52,76 (52,9)	0,00 [0,00; 0,02] p < 0,0001

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In der Studie ENZAMET ergaben sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes – mit Ausnahme der PT „Erinnerungsvermögen eingeschränkt“ (IRR = 5,50 (95 %-KI [1,06; 28,56]), p = 0,0428) aus der SOC „Erkrankungen der Nervensystems“ sowie „Gynäkomastie“ (IRR = 10,25 (95 %-KI [1,43; 73,58]), p = 0,0208) aus der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ – ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid + ADT. Die statistisch signifikanten Vorteile konnten nicht nur auf Ebene der jeweiligen SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ (IRR = 0,64 (95 %-KI [0,51; 0,79]), p < 0,0001), „Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ (IRR = 0,43 (95 %-KI [0,31; 0,61]), p < 0,0001), „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (IRR = 0,67 (95 %-KI [0,46; 0,97]), p = 0,0357), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ (IRR = 0,28 (95 %-KI [0,18; 0,44]), p < 0,0001), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (*Rate Ratio* = 0,41 (95 %-KI [0,27; 0,62]), p < 0,0001), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (IRR = 0,57 (95 %-KI [0,35; 0,93]), p = 0,0258), „Untersuchungen (SOC)“ (IRR = 0,50 (95 %-KI [0,29; 0,87]), p = 0,0147) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (IRR = 0,12 (95 %-KI [0,07; 0,22]), p < 0,0001) beobachtet werden, sondern zeigten sich auch für einzelne dazugehörige PTs.

Für die PTs zeigten sich unter anderem ausgeprägte Effekte hinsichtlich einer „Übelkeit (PT)“ (IRR = 0,31 (95 %-KI [0,18; 0,56]), p < 0,0001), „Diarrhö (PT)“ (IRR = 0,27 (95 %-KI [0,14; 0,51]), p < 0,0001), „Erbrechen (PT)“ (IRR = 0,22 (95 %-KI [0,06; 0,83]), p = 0,0260), „Alopezie (PT)“ (IRR = 0,11 (95 %-KI [0,05; 0,22]), p < 0,0001), „Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (IRR = 0,06 (95 %-KI [0,03; 0,14]), p < 0,0001), „Anämie (PT)“ (IRR = 0,20 (95 %-KI [0,10; 0,42]), p < 0,0001) sowie „Febrile Neutropenie (PT)“ (IRR = 0,00 (95 %-KI [0,00; 0,02]), p < 0,0001).

Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)

Tabelle 4-119: 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 (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
ENZAMET	17 (24)	2,94 (2,9)	11 (11)	20,01 (20,1)	0,15 [0,07; 0,30] p < 0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
ENZAMET	2 (2)	0,25 (0,2)	25 (30)	54,58 (54,7)	0,00 [0,00; 0,02] p < 0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)					
ENZAMET	1 (1)	0,12 (0,1)	25 (29)	52,76 (52,9)	0,00 [0,00; 0,02] p < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
ENZAMET	10 (10)	1,23 (1,2)	7 (7)	12,73 (12,8)	0,10 [0,04; 0,25] p < 0,0001
Untersuchungen (SOC)					
ENZAMET	5 (7)	0,91 (0,9)	10 (13)	24,06 (23,7)	0,04 [0,01; 0,12] p < 0,0001
Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)					
ENZAMET	1 (1)	0,12 (0,1)	10 (11)	20,01 (20,1)	0,01 [0,00; 0,05] p < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
ENZAMET	10 (15)	1,84 (1,8)	4 (4)	7,28 (7,3)	0,25 [0,08; 0,76] p = 0,0149

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]	*Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert
Quelle: (57, 69) Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET) a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten). b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8 c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8 d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable. Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class* Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.					

In Bezug auf die schweren (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT konnten ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + NSAA + ADT beobachtet werden. Während sich die statistisch signifikanten Vorteile für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (IRR = 0,15 (95 %-KI [0,07; 0,30]), p < 0,0001), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ (IRR = 0,10 (95 %-KI [0,04; 0,25]), p < 0,0001) und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ (IRR = 0,25 (95 %-KI [0,08; 0,76]), p = 0,0149) nur auf Ebene der SOC zeigten, ergab sich für die „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)“ (IRR = 0,00 (95 %-KI [0,00; 0,02]), p < 0,0001) weiterhin für eine „Febrile Neutropenie (PT)“ (IRR = 0,00 (95 %-KI [0,00; 0,02]), p < 0,0001) bzw. für „Untersuchungen (SOC)“ (IRR = 0,04 (95 %-KI [0,01; 0,12]), p < 0,0001) ebenfalls für das PT „Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (IRR = 0,01 (95 %-KI [0,00; 0,05]), p < 0,0001) ein statistisch signifikanter Vorteil.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N[c] (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
ENZAMET	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/158 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,02 [0,00; 0,15] p < 0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)					
ENZAMET	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/158 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
ENZAMET	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/158 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,19 [0,06; 0,58] p = 0,0018

Quelle: (70)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse konnten auf Basis einer Ereigniszeitanalyse für die SOC „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)“ (HR = 0,02 (95 %-KI [0,00; 0,15]), p < 0,0001) einschließlich des PT „Febrile Neutropenie (PT)“ (HR = 0,00 (95 %-KI [0,00; n. e.]), p < 0,0001) sowie der „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (HR = 0,19 (95 %-KI [0,06; 0,58]), p = 0,0018) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT nachgewiesen werden.

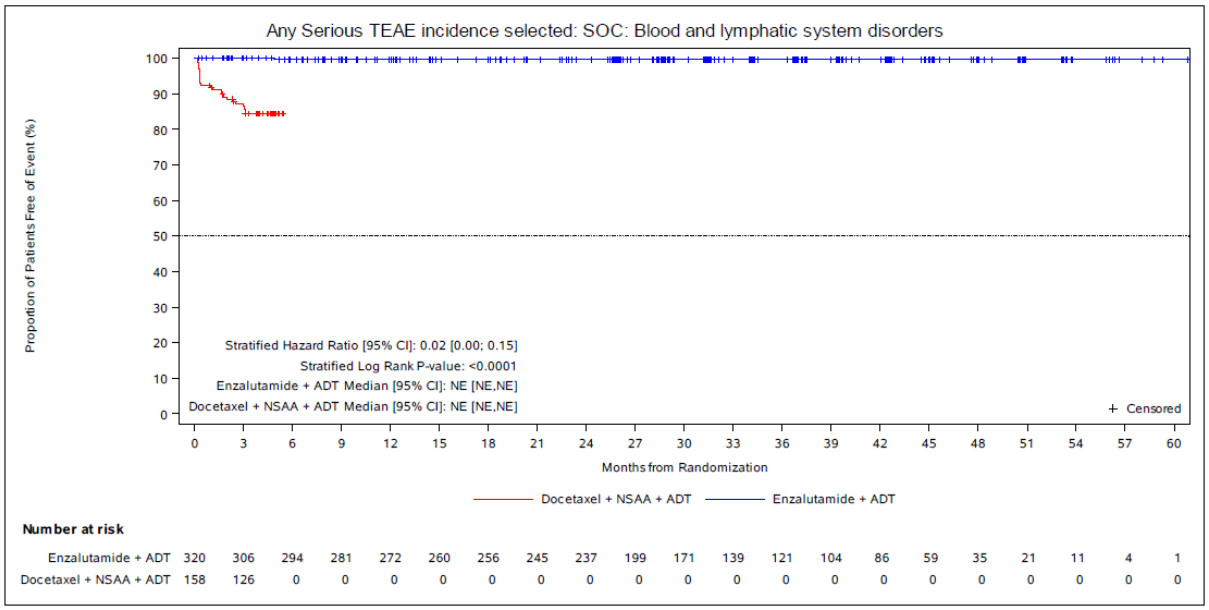


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (72)

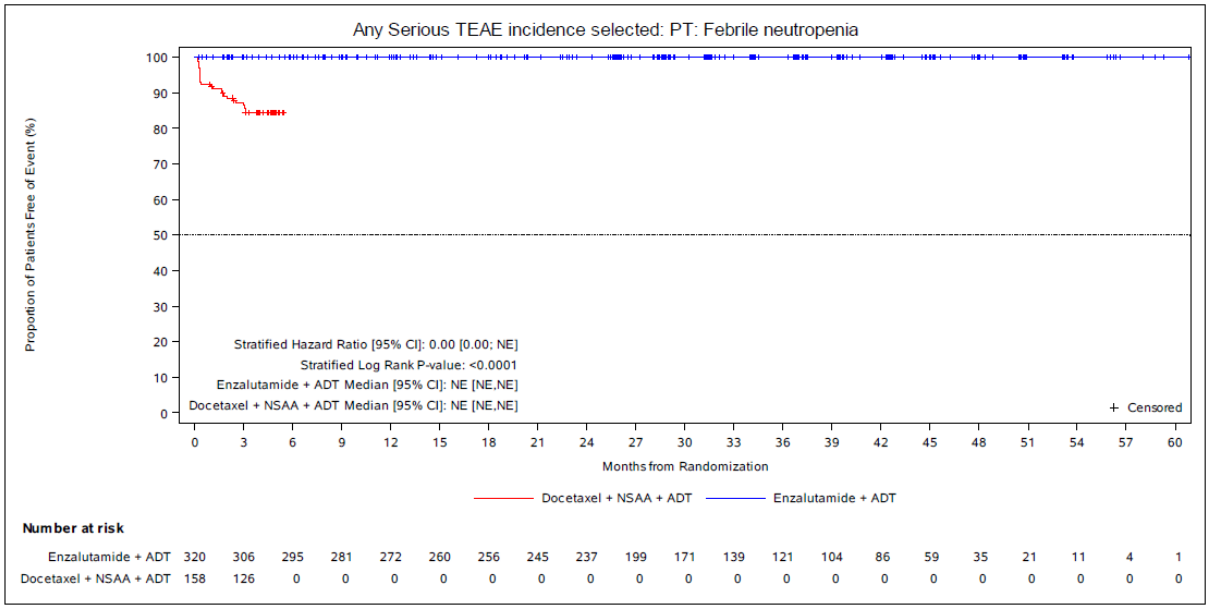


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (72)

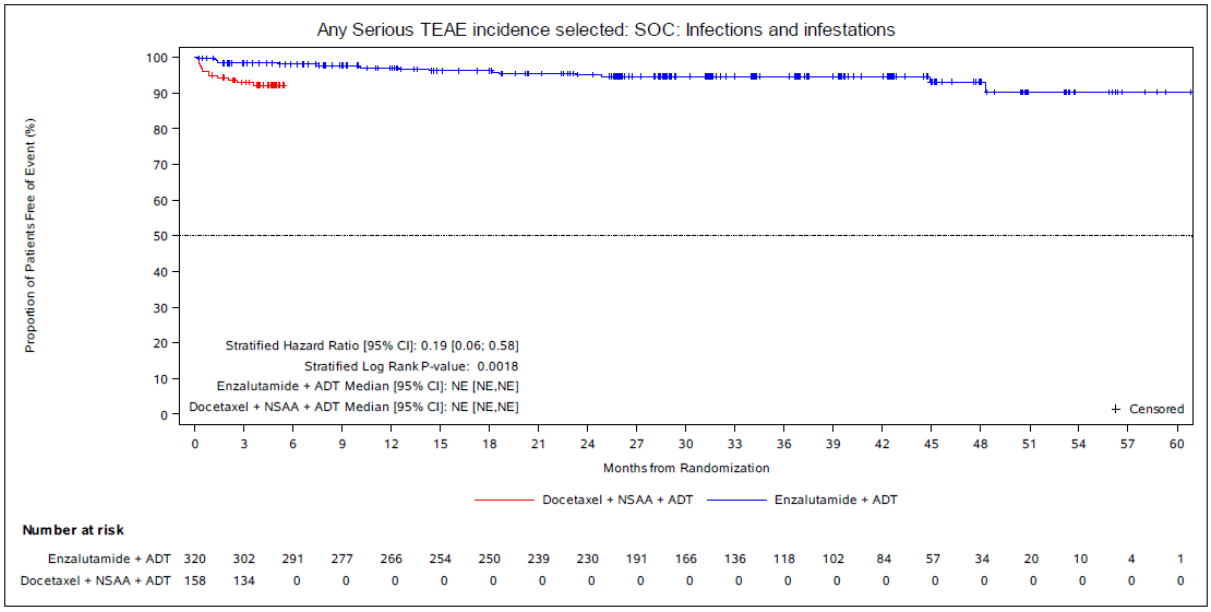


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (72)

Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)

Tabelle 4-121: Deskriptive Darstellung der Gründe für einen „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in der Studie ENZAMET

Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse *System Organ Class (SOC)* *Preferred Terms (PT)*	**ENZAMET**	
	Enzalutamid + ADT (N = 320)	**Docetaxel + NSAA + ADT (N = 160)**
Patienten mit mindestens einem Ereignis	21 (6,6 %)	4 (2,5 %)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (2,8 %)	0 (0,0 %)
Konvulsionen	4 (1,3 %)	0 (0,0 %)
Apoplektischer Insult	2 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Querschnittslähmung	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Pyramidenbahnsyndrom	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Rückenmarkskompression	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Herzerkrankungen	3 (0,9 %)	0 (0,0 %)
Herzinsuffizienz	2 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Vorhofflimmern	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Vorhofflattern	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,3 %)	1 (0,6 %)
Anämie	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Febrile Neutropenie	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,3 %)	1 (0,6 %)
Tod	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Schmerz	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3 %)	1 (0,6 %)
Fraktur	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Fraktur der Hüfte	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Sepsis	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Knochenschmerzen	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)

Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse *System Organ Class (SOC)* *Preferred Terms (PT)*	**ENZAMET**	
	Enzalutamid + ADT (N = 320)	**Docetaxel + NSAA + ADT (N = 160)**
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Manie	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Schmerzen im Harnwegsbereich	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Aspirationspneumonie	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Gefäßerkrankungen	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Hypertonie	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Quellen: (73) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PT: *Preferred Terms*; SOC: *System Organ Class*		

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.

4.3.1.3.1.4.4 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 4-122: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die Schwere aller UEs (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 4.03 bewertet. Für Bedingungen, die nicht innerhalb des CTCAE spezifiziert waren, wurden die folgenden Kriterien für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad < 3) 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. Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 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 Expositionszeit-adjustierten Analyse unter Berücksichtigung aller aufgetretenen unerwünschten Ereignisse auf Basis der modifizierten *Safety*-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben sowie mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung 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 4-123: 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als gering angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einer potentiellen Verzerrung durch die erheblichen Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet sind, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht 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 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]**	***Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert**
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse					
ENZAMET	314 (11.959)	1.585,60 (1.467,7)	149 (1.216)	2.266,18 (2.218,1)	0,70 [0,59; 0,83] p < 0,0001
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
ENZAMET	314 (11.893)	1.576,45 (1.459,6)	149 (1.214)	2.264,03 (2.214,4)	0,70 [0,59; 0,82] p < 0,0001

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes erfuhren nahezu alle Patienten in der Studie ENZAMET im Behandlungsarm mit einem Anteil von 98,1 % (314/320) und im Kontrollarm mit einem geringfügig niedrigeren Anteil von 94,3 % (149/158) ein nicht schweres (CTCAE Grad < 3) unerwünschtes Ereignis. Im Rahmen der Expositionszeit-adjustierten Analyse auf Basis der Anzahl an aufgetretenen Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (IRR = 0,70 (95 %-KI [0,59; 0,83]), p < 0,0001) zugunsten von Enzalutamid + ADT im Vergleich zum Docetaxel + NSAA + ADT-Arm. Hinsichtlich der progressionsbereinigten Auswertung der unerwünschten Ereignisse ergaben sich keine relevanten Abweichungen zur Primäranalyse.

Die nicht schweren unerwünschten Ereignisse enthalten jedoch ähnlich wie die übergeordneten unerwünschten Ereignisse eine Vielzahl an Laborparametern und nicht unmittelbar

patientenrelevanten Ereignissen, weshalb diese lediglich ergänzend dargestellt und nicht in die Ableitung zum Zusatznutzen einbezogen werden.

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.

4.3.1.3.1.4.5 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 4-125: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die Schwere aller UEs (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 4.03 bewertet. Für Bedingungen, die nicht innerhalb des CTCAE spezifiziert waren, wurden die folgenden Kriterien für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) bestimmt: • Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend): nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt; • Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich • Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 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 Expositionszeit-adjustierten Analyse unter Berücksichtigung aller aufgetretenen UE auf Basis der modifizierten *Safety*-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben sowie mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung 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 4-126: 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als gering angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einer potentiellen Verzerrung durch die erheblichen Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet sind, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit hoch 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 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]**	***Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse					
ENZAMET	163 (394)	57,43 (48,4)	64 (90)	176,16 (164,2)	0,33 [0,23; 0,46] p < 0,0001
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
ENZAMET	160 (390)	56,91 (47,9)	64 (90)	176,44 (164,2)	0,32 [0,23; 0,46] p < 0,0001

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse wiesen in der Studie ENZAMET zum Zeitpunkt des Datenschnittes ungefähr die Hälfte aller Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm mit einem Anteil von 50,9 % (163/320) auf. Im Kontrollarm lag dieser Anteil bei 40,5 % (64/158), jedoch ist dieser Anteil in einer kürzeren Beobachtungsdauer aufgetreten. Unter Berücksichtigung der Adjustierung mittels Expositionszeit konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid + ADT beobachtet werden (IRR = 0,33 (95 %-KI [0,23; 0,46]), p < 0,0001). Hinsichtlich der progressionsbereinigten Auswertung der unerwünschten Ereignisse ergaben sich unwesentliche Abweichungen zur Primäranalyse.

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.

4.3.1.3.1.4.6 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 4-128: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei jeglicher Dosis: • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war (d. h. der Patient war zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr), • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte, • eine anhaltende oder erhebliche Behinderung oder Invalidität zur Folge hatte, • eine angeborene Anomalie / ein Geburtsdefekt war, • oder andere wichtige medizinische Ereignisse, die sich nach Ansicht des Prüfarztes im unbehandelten Zustand zu einem schwerwiegenden Ereignis entwickelten oder gemäß Definition im Protokoll. Anmerkungen: i. Der Begriff „lebensbedrohlich“ in der Definition von „schwerwiegend“ bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr war; es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch den Tod verursacht hätte, wenn es schwerwiegender gewesen wäre. ii. Wichtige medizinische Ereignisse, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich waren oder zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führten, den Patienten jedoch möglicherweise gefährdet oder eine Intervention zur Verhinderung eines der in der obigen Definition aufgeführten *Outcomes* erforderlich gemacht haben, sind ebenfalls als schwerwiegend anzusehen. Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 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*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der modifizierten *Safety*-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben sowie mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben). Weiterhin wird eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der vollständigen *Safety-Reporting-Period* (einschließlich der im Studiendesign vorgesehenen dauerhaften NSAA-Behandlung über die Docetaxel-Gabe hinaus) im Kontrollarm berechnet. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
Abkürzungen: SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 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 4-129: 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als gering angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einer potentiellen Verzerrung durch die erheblichen Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet sind, wird mittels der durchgeführten Ereigniszeitanalyse Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit hoch 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 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N[c] (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
ENZAMET	116/320 (36,3)	n. e. [41,40; n. e.]	47/158 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,20; 0,52] p < 0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
ENZAMET	111/320 (34,7)	n. e. [41,86; n. e.]	47/158 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,30 [0,18; 0,49] p < 0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse)					
ENZAMET	116/320 (36,3)	n. e. [41,40; n. e.]	64/158 (40,5)	n. e. [24,61; n. e.]	0,64 [0,45; 0,91] p = 0,0118
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt (Sensitivitätsanalyse)					
ENZAMET	111/320 (34,7)	n. e. [41,86; n. e.]	63/158 (39,9)	n. e. [24,61; n. e.]	0,61 [0,43; 0,87] p = 0,0062

Quelle: (70, 74)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test
c: Basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Innerhalb der Studie ENZAMET war zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT eine etwas höhere Rate (36,6 %) an SUE im Vergleich zur Docetaxel + NSAA + ADT-Gruppe (29,7 %) zu beobachten. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Auf Basis der Beobachtungsunterschiede ergab sich insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 0,32 (95 %-KI [0,20; 0,52]), p < 0,0001).

Auch auf Basis der progressionsbereinigten Auswertung der SUE in der Studie ENZAMET konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT festgestellt werden (HR = 0,30 (95 %-KI [0,18; 0,49]), p < 0,0001).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der vollständigen NSAA + ADT-Sicherheitsperiode über die Docetaxel-Behandlung im Kontrollarm hinaus (HR = 0,64 (95 %-KI [0,45; 0,91]), p = 0,0118), welcher sich in der progressionsbereinigten Analyse bestätigte (HR = 0,61 (95 %-KI [0,43; 0,87]), p = 0,0062).

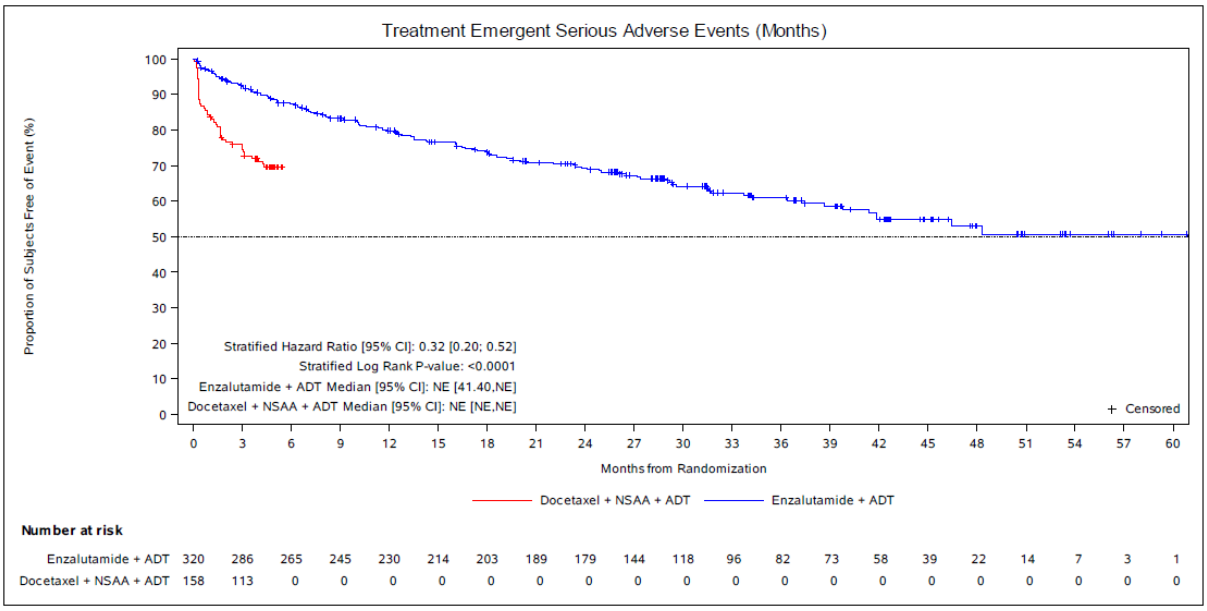


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (72)

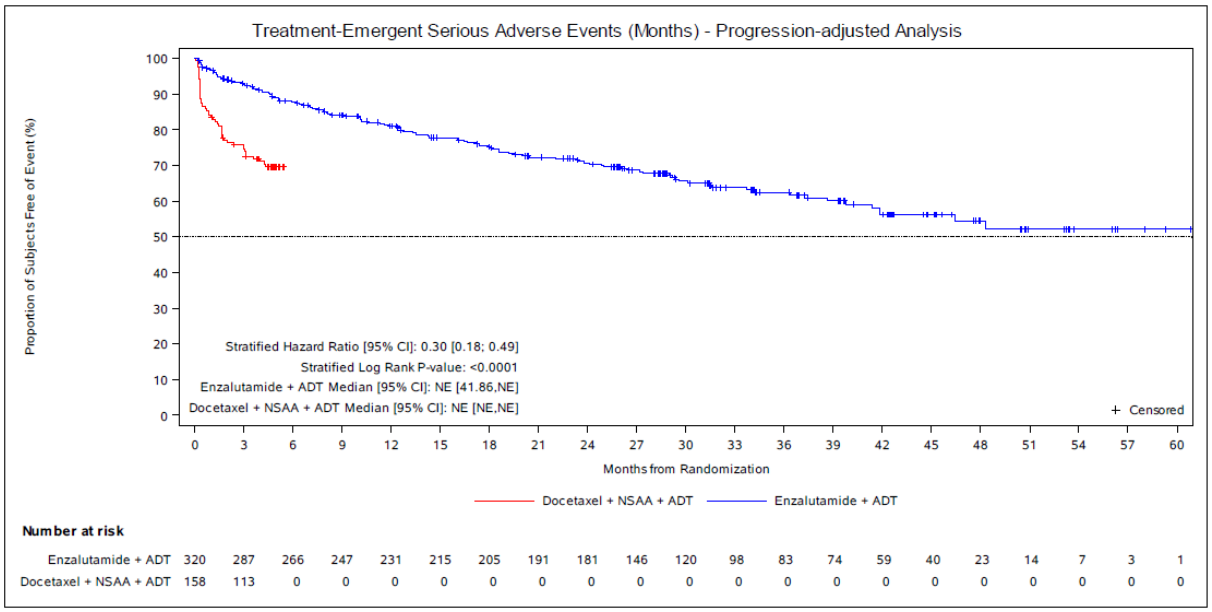


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (72)

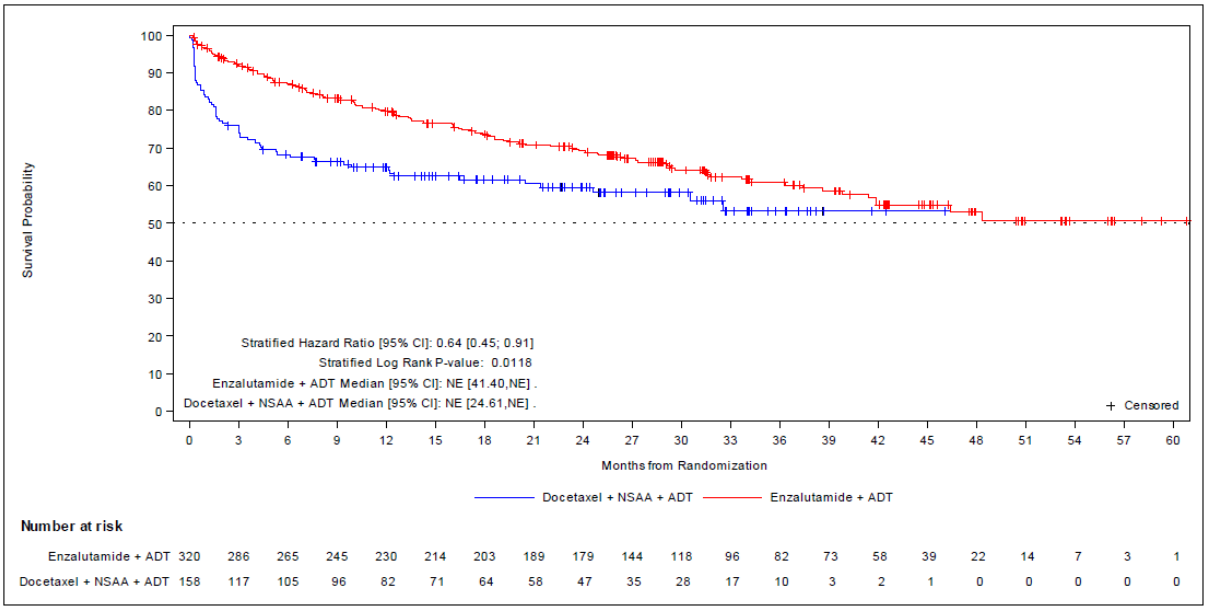


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (75)

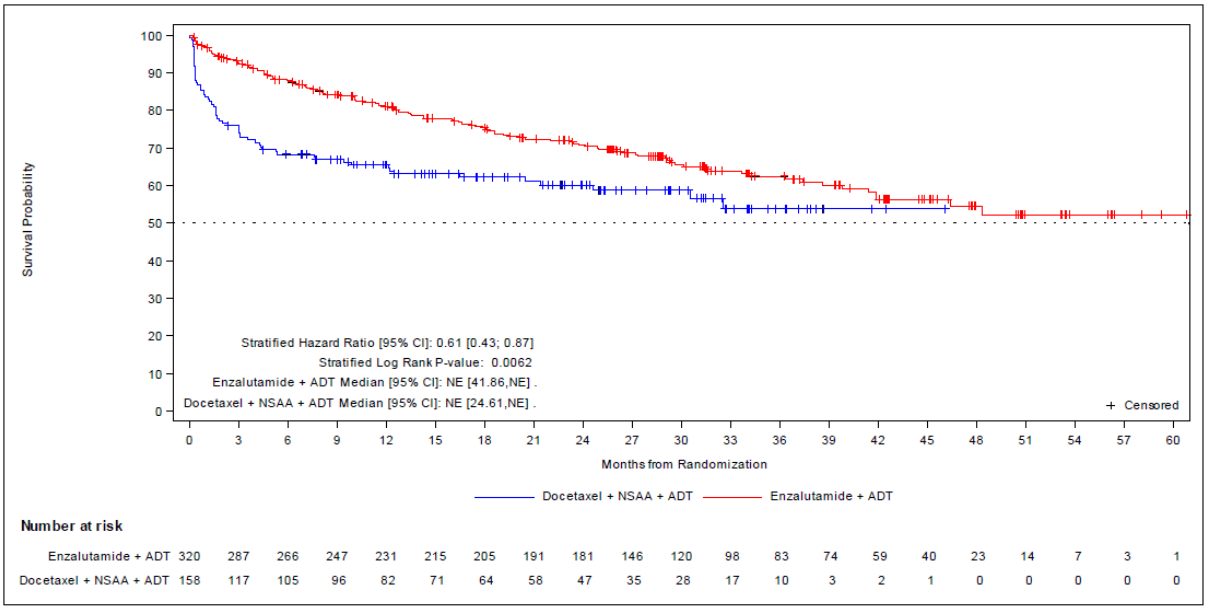


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (75)

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.

4.3.1.3.1.4.7 Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation 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 4-131: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Als Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von UE erfolgte. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der Expositionszeit-adjustierten Analyse unter Berücksichtigung aller aufgetretenen UE auf Basis der modifizierten *Safety*-Population (welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie im Enzalutamid-Arm, jedoch eine begleitende Docetaxel-Therapie ab Randomisierung im Kontrollarm der Studie erhalten haben sowie mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung 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 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation 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
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als gering angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch diese Selektion der Analysepopulation kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einer potentiellen Verzerrung durch die erheblichen Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet sind, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation 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 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]**	***Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert**
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse					
ENZAMET	21 (23)	2,82 (2,8)	4 (4)	7,28 (7,3)	0,39 [0,13; 1,12] p = 0,0809

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 814,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 54,8

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

In Bezug auf einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse konnten für den Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm numerische Vorteile beobachtet werden, welche nicht statistisch signifikant waren.

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 4.3.1.3.1. [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 4-134: Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen in der Studie ENZAMET anhand der relevanten Patientenpopulation

Endpunkt Studie	**Alter-1**[a]	**Region**[b]	**Tumorlast**[c]	**Alter-2**[d]	***Gleason-Score***[e]	**ECOG Status**[f]	**Antiresorptive Therapie**[g]	**ACE-27**[h]	**Vorherige lokale Behandlung**[i]	**Viszerale Erkrankung**[j]
Mortalität										
Gesamtüberleben (OS)										
ENZAMET	○	○●	○●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität										
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatisches pogressionsfreies Überleben										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
PSA progressionsfreies Überleben										
ENZAMET	○	○●	○●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Endpunkt Studie	**Alter-1**[a]	**Region**[b]	**Tumorlast**[c]	**Alter-2**[d]	***Gleason-Score***[e]	**ECOG Status**[f]	**Antiresorptive Therapie**[g]	**ACE-27**[h]	**Vorherige lokale Behandlung**[i]	**Viszerale Erkrankung**[j]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
EQ-5D VAS										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit										
Unerwünschte Ereignisse										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Endpunkt Studie	**Alter-1[a]**	**Region[b]**	**Tumorlast[c]**	**Alter-2[d]**	***Gleason-Score*[e]**	**ECOG Status[f]**	**Antiresorptive Therapie[g]**	**ACE-27[h]**	**Vorherige lokale Behandlung[i]**	**Viszerale Erkrankung[j]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse										
ENZAMET	○	○	○	n. d.	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-1 (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

b: Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)

c: Tumorlast (niedrig vs. hoch)

d: Alter-2 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)

e: *Gleason-Score* (< 8 vs. ≥ 8) bei Diagnose

f: ECOG Status (0 vs. 1–2) zu Studienbeginn

g: Antiresorptive Therapie (nein vs. ja)

h: ACE-27 (0–1 vs. 2–3)

i: Vorherige lokale Behandlung (ja vs. fehlend)

j: Viszerale Erkrankung (nein vs. ja)

Abkürzungen: cPFS:Klinisches progressionsfreies Überleben; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); EQ-5D VAS: *European Quality of Life Visual Analogue Scale*; OS: Gesamtüberleben; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; SOC: *System Organ Class*

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-137 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 4-135: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien ENZAMET für die *a priori* definierten Subgruppenanalysen (mITT-Population)

Subgruppen / Endpunkte	Alter	Docetaxel Chemotherapie	*Gleason*-Score	ECOG	Tumorlast	Antiresorptive Therapie	ACE-27	Vorherige lokale Behandlung	Viszerale Erkrankung	Region
Mortalität										
Gesamtüberleben (OS)	0,3665	n. d.	0,9601	0,2439	**0,0157**	0,0765	0,1446	0,6551	0,1524	0,1495
Morbidität										
PSA progressionsfreies Überleben	0,5387	n. d.	0,8014	0,0550	**0,0285**	0,8254	0,3629	0,7227	**0,0334**	0,5493

Quelle: (64)

Abkürzungen: ACE-27: *Adult Comorbidity Evaluation*-27; ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n. d.: Nicht durchführbar; OS: Gesamtüberleben; PSA: Prostataspezifisches Antigen; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben

Subgruppen ohne signifikanten Interaktionstest sind in Anhang 4-J dargestellt. Die signifikanten Subgruppeninteraktionen zur „Tumorlast“ sind im Detail im Rahmen der a posteriori definierten Subgruppen dargestellt.

Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
PSA progressionsfreies Überleben					
Viszerale Erkrankung					
ja	11/27 (40,7)	n. e. [15,77; n. e.]	14/26 (53,8)	33,08 [17,74; n. e.]	0,62 [0,28; 1,39] p = 0,2431
nein	70/282 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	92/145 (63,4)	21,91 [16,56; 24,31]	0,26 [0,19; 0,36] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0334**

Quelle: (64)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; OS: Gesamtüberleben
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

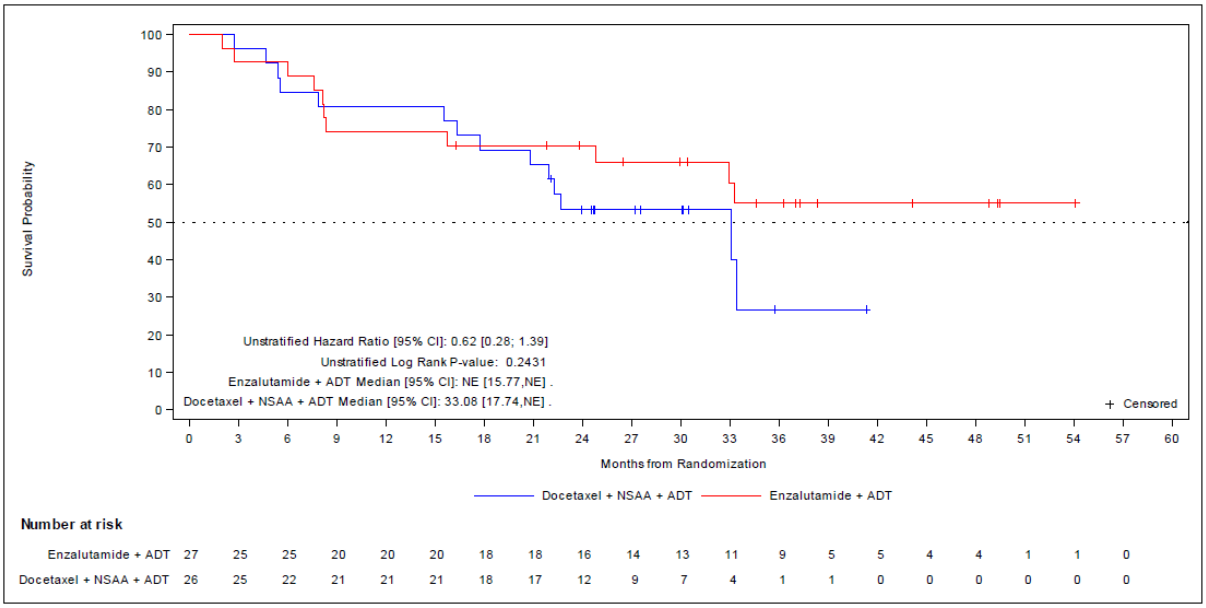


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Viszerale Erkrankung (ja)“ für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (66)

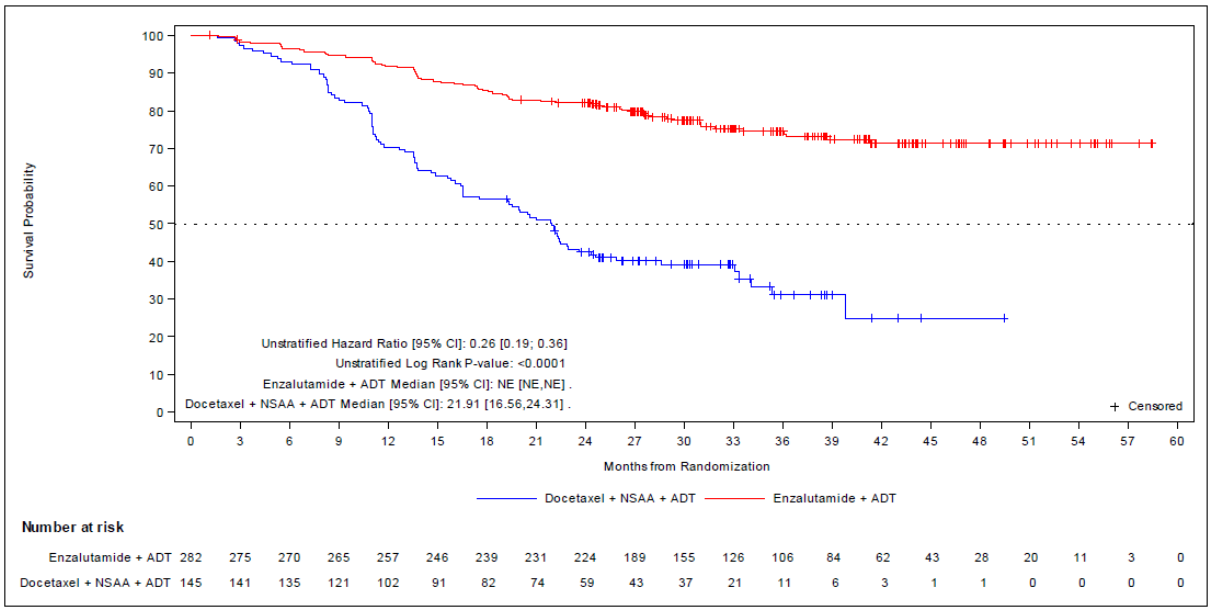


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Viszerale Erkrankung (nein)“ für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (66)

4.3.1.3.2.2 A posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Interaktionstests

Tabelle 4-137: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie ENZAMET – Mortalität und Morbidität – für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie ENZAMET	**Alter[a]**	**Region[b]**	**Tumorlast[c]**
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	0,4063	0,1495	**0,0157**
Morbidität			
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)	0,4573	0,1690	**0,0392**
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)	0,5415	0,2396	**0,0267**
Symptomatisches progressionsfreies Überleben	0,9076	0,2147	**0,0340**
PSA progressionsfreies Überleben	0,6673	0,5493	**0,0285**
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml	**0,0091**	0,9814	0,2431
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	0,3924	0,3829	**0,0406**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich Todesfälle)	0,0865	0,1937	**0,0313**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	0,9831	0,0749	**0,0134**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (einschließlich Todesfälle)	0,1781	0,1198	0,0533
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30			
Fatigue (*Time-to-Event*-Analyse)	0,4146	0,2926	0,0847
Fatigue (MMRM)	0,9374	0,9520	0,2675
Übelkeit und Erbrechen (*Time-to-Event*-Analyse)	0,0801	0,7291	0,7090
Übelkeit und Erbrechen (MMRM)	0,1794	0,9227	0,3188
Schmerz (*Time-to-Event*-Analyse)	0,6772	0,7829	0,9810
Schmerz (MMRM)	0,7708	0,8191	0,6651
Atemnot (*Time-to-Event*-Analyse)	0,2109	0,9587	0,3622
Atemnot (MMRM)	0,4240	0,5063	0,4379
Schlaflosigkeit (*Time-to-Event*-Analyse)	0,1636	**0,0441**	0,1200
Schlaflosigkeit (MMRM)	0,2629	0,6209	0,2412
Appetitverlust (*Time-to-Event*-Analyse)	0,6463	0,4045	0,2948
Appetitverlust (MMRM)	0,3203	0,3697	0,3221
Obstipation (*Time-to-Event*-Analyse)	0,2509	0,3638	0,2774

Endpunkt Studie ENZAMET	**Alter**[a]	**Region**[b]	**Tumorlast**[c]
Obstipation (MMRM)	0,5913	0,1378	0,3829
Diarrhö (*Time-to-Event*-Analyse)	0,5640	0,8456	**0,0415**
Diarrhö (MMRM)	0,4068	0,4743	**0,0078**
Finanzielle Schwierigkeiten (*Time-to-Event*-Analyse)	0,0859	0,4978	0,1272
Finanzielle Schwierigkeiten (MMRM)	0,1610	0,5612	**0,0375**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25			
Miktionsbeschwerden (*Time-to-Event*-Analyse)	0,8837	0,6657	0,1176
Miktionsbeschwerden (MMRM)	0,6228	0,6755	0,1293
Darmfunktion (*Time-to-Event*-Analyse)	0,9986	0,7883	0,0881
Darmfunktion (MMRM)	0,8261	0,9400	**0,0436**
Nebenwirkung der Hormontherapie (*Time-to-Event*-Analyse)	0,1931	0,2171	0,7202
Nebenwirkung der Hormontherapie (MMRM)	0,1729	0,1406	0,5552
Inkontinenzhilfe (*Time-to-Event*-Analyse)	0,1603	0,0895	0,8331
Inkontinenzhilfe (MMRM)	0,0923	0,1987	0,4186
EQ-5D VAS			
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm	0,6546	0,2619	0,7558
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm	0,9495	0,3330	0,5597
EQ-5D VAS (MMRM)	0,2873	0,2344	0,9655

Quelle: (58, 61, 67)

a: Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

b: Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)

c: Tumorlast (niedrig vs. hoch)

Abkürzungen: cPFS:Klinisches progressionsfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); EQ-5D VAS: *European Quality of Life Visual Analogue Scale*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; OS: Gesamtüberleben; PSA: Prostataspezifisches Antigen; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-138: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie ENZAMET – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie ENZAMET	**Alter[a]**	**Region[b]**	**Tumorlast[c]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30			
Globaler Gesundheitsstatus (*Time-to-Event*-Analyse)	0,9752	0,7028	0,1791
Globaler Gesundheitsstatus (MMRM)	0,3685	0,3319	0,4157
Körperliche Funktion (*Time-to-Event*-Analyse)	0,0855	0,2615	0,3846
Körperliche Funktion (MMRM)	0,1082	0,7791	0,9864
Rollenfunktion (*Time-to-Event*-Analyse)	0,7014	0,7923	0,1485
Rollenfunktion (MMRM)	0,3066	0,2531	0,5705
Emotionale Funktion (*Time-to-Event*-Analyse)	0,3226	0,6469	0,8873
Emotionale Funktion (MMRM)	0,5439	0,9994	0,5453
Kognitive Funktion (*Time-to-Event*-Analyse)	0,2472	0,5240	0,4955
Kognitive Funktion (MMRM)	0,4281	0,7023	0,1512
Soziale Funktion (*Time-to-Event*-Analyse)	0,3976	0,2702	0,5600
Soziale Funktion (MMRM)	0,6256	0,3477	0,7545
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25			
Sexuelle Aktivität (*Time-to-Event*-Analyse)	0,3059	0,1290	0,6451
Sexuelle Aktivität (MMRM)	0,4170	0,1185	0,0823
Sexualfunktion (*Time-to-Event*-Analyse)	0,8313	0,9302	0,7585
Sexualfunktion (MMRM)	0,3022	0,6622	0,7556

Quelle: (67)

a: Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

b: Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)

c: Tumorlast (niedrig vs. hoch)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*

Tabelle 4-139: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie ENZAMET – Sicherheit – für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie ENZAMET	**Alter**[a]	**Region**[b]	**Tumorlast**[c]
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse	0,4724	**0,0361**	0,2227
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt	0,4515	**0,0369**	0,2216
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen			
Gesamt	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	0,9995	1,0000	1,0000
UEBI – Hypertonie			
Gesamt	n. b.	0,1806	0,8149
Nicht schwer	n. b.	0,7650	0,9849
Schwer	n. b.	n. b.	0,5890
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	0,9992	1,0000	0,9992
UEBI – Abnahme der Neutrophilenzahl			
Gesamt	0,0952	0,2406	0,2464
Nicht schwer	0,1056	n. b.	0,3454
Schwer	0,6482	0,3816	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	0,9998	1,0000	1,0000
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen			
Gesamt	n. b.	0,1085	n. b.
Nicht schwer	n. b.	0,1085	n. b.
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b.	n. b.
UEBI – Ischämische Herzerkrankung			
Gesamt	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt Studie ENZAMET	**Alter**[a]	**Region**[b]	**Tumorlast**[c]
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	0,9950	1,0000	0,9915
UEBI – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse			
Gesamt	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b.	n. b.
UEBI – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom			
Gesamt	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b.	n. b.
UEBI – Fatigue			
Gesamt	0,6442	0,8390	0,3123
Nicht schwer	0,5992	0,8414	0,3237
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b.	n. b.
UEBI – Zweite primäre maligne Erkrankung			
Gesamt	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	0,9999	1,0000	0,9998
UEBI – Sturz			
Gesamt	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b.	n. b.
UEBI – Frakturen			
Gesamt	0,7731	0,0781	n. b.
Nicht schwer	0,4683	0,2320	n. b.
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt Studie ENZAMET	**Alter**[a]	**Region**[b]	**Tumorlast**[c]
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	0,9934	1,0000	0,9946
UEBI – Bewusstlosigkeit			
Gesamt	0,4967	0,8109	0,8310
Nicht schwer	0,1737	n. b.	0,9348
Schwer	n. b.	0,4313	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	0,9999	1,0000	0,9989
UEBI – Thrombozytopenie			
Gesamt	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b.	n. b.
UEBI – Muskoskelettale Ereignisse			
Gesamt	0,9259	0,1363	0,5086
Nicht schwer	0,8950	0,1531	0,6041
Schwer	n. b.	n. b.	0,3032
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	1,0000	1,0000	0,9999
UEBI – Schwere unerwünschte Hautreaktionen			
Gesamt	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b.	n. b.
UEBI – Angioödem			
Gesamt	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b.	n. b.
UEBI – Ausschlag			
Gesamt	n. b.	0,6788	0,9914
Nicht schwer	n. b.	0,6788	0,9914

Endpunkt Studie ENZAMET	**Alter**[a]	**Region**[b]	**Tumorlast**[c]
Schwer	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b.	n. b.
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,6608	0,9433	0,1952
Fatigue (PT)	0,6317	0,7899	0,2701
Schmerz (PT)	0,9804	0,5813	0,1021
Ödem peripher (PT)	0,9300	0,7476	0,0601
Grippeähnliche Erkrankung (PT)	0,9377	0,3111	n. b.
Fieber (PT)	n. b.	n. b.	n. b.
Gefäßerkrankungen (SOC)			
Hitzegefühl (PT)	0,6717	**0,0050**	0,2013
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)			
Myalgie (PT)	0,9838	0,6816	0,8715
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)			
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)	0,1599	**0,0293**	0,8905
Übelkeit (PT)	0,8537	0,1812	0,6924
Diarrhö (PT)	0,1561	**0,0002**	0,8078
Stomatitis (PT)	0,4002	0,9893	0,4851
Erbrechen (PT)	n. b.	0,1634	0,3962
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,8814	0,2789	0,8176
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	0,5702	**0,0016**	0,4783
Geschmacksstörung (PT)	n. b.	0,8688	0,2654
Erinnerungsvermögen beeinträchtigt (PT)	n. b.	n. b.	n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	0,9386	0,2698	0,2959
Alopezie (PT)	0,4506	**0,0041**	0,4181
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,2721	0,7121	0,9334
Hautinfektion (PT)	n. b.	0,6332	0,8517
Harnwegsinfektion (PT)	0,2818	0,2517	n. b.

Endpunkt Studie ENZAMET	**Alter**[a]	**Region**[b]	**Tumorlast**[c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,8337	0,3230	0,8797
Husten (PT)	0,3542	0,2895	0,1615
Untersuchungen (SOC)			
Untersuchungen (SOC)	0,7678	**0,0090**	0,4345
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	0,3147	0,8948	0,2922
ALT erhöht (PT)	n. b.	0,3658	0,1768
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) – Gynäkomastie (PT)			
Gynäkomastie (PT)	n. b.	n. b.	n. b.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,8761	0,6127	0,9148
Anämie (PT)	0,9901	0,0537	0,5881
Febrile Neutropenie (PT)	n. b.	n. b.	n. b.
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,6247	0,8090	0,1222
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	n. b.	0,3707	n. b.
Febrile Neutropenie (PT)	n. b.	n. b.	n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,9294	n. b.	0,3432
Untersuchungen (SOC)			
Untersuchungen (SOC)	n. b.	0,7394	n. b.
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	n. b.	n. b.	n. b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0,0745	0,1952	0,4124
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,9901	0,9999	0,9877
Febrile Neutropenie (PT)	0,9998	1,0000	1,0000

Endpunkt Studie ENZAMET	**Alter**[a]	**Region**[b]	**Tumorlast**[c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,6698	0,8652	0,1545
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse	0,4747	**0,0441**	0,3090
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – progressionsbereinigt	0,4541	**0,0454**	0,3060
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse	0,8633	0,5356	0,1998
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse - progressionsbereinigt	0,8416	0,5404	0,2158
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,1124	0,7033	0,9459
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt	0,1173	0,6852	0,8034
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,9173	0,9462	n. b.

Quelle: (69, 70)

a: Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

b: Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)

c: Tumorlast (niedrig vs. hoch)

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; n. b.: Nicht berechenbar; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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 ($p < 0,05$) für unterschiedliche Effektmodifikationen in den Subgruppen neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen. (16)

Die Tabelle 4-141 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 die Endpunkte „Gesamtüberleben (OS)" und „PSA progressionsfreies Überleben" der Studie ENZAMET. Subgruppenanalysen ohne Effektmodifikation können dem Anhang 4-J entnommen werden.

Meta-Analysen wurden auf Ebene der Subgruppen nicht durchgeführt, da nur eine Studie in diesem Indikationsgebiet vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach und einen Vergleich gegenüber einer Docetaxel-Behandlung ermöglichte.

Ergebnisse der *a priori* definierten Subgruppenanalysen

Für die Studie ENZAMET konnte im Rahmen der *a priori* definierten Subgruppenanalysen zum OS eine Effektmodifikation zur Tumorlast beobachtet werden. Da diese gleichermaßen im Rahmen der *post-hoc* definierten Subgruppenanalysen enthalten ist, wird diese nachfolgend im Detail beschrieben. Hinsichtlich des Endpunktes „PSA progressionsfreies Überleben" zeigte sich neben der Effektmodifikation zur Tumorlast (siehe *post-hoc* Subgruppenanalysen) noch

eine signifikante Effektmodifikation beim Merkmal „Viszerale Erkrankung“. Während sich bei den Patienten ohne eine viszerale Erkrankung zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT zeigte, ergab sich beim Merkmal „Viszerale Erkrankung – ja“ kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Ergebnisse der *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen

Schlussfolgerungen aus beobachteten Effektmodifikationen unterliegen den bekannten Einschränkungen für Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse sind aufgrund einer geringen *Power*, der Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen sowie bei Effektmodifikationen durch mehr als ein Subgruppenmerkmal mit Vorsicht zu interpretieren. (16) Insbesondere sind Effektmodifikationen vor dem Hintergrund einer plausiblen medizinischen Rationale zu diskutieren.

Gesamtüberleben (OS)

Bezüglich des Endpunkts „Gesamtüberleben (OS)“ zeigte sich im Rahmen der *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Tumorlast“. Während sich in der Subgruppenkategorie der Patienten mit hoher Tumorlast analog der Hauptebene kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, ergab sich in der Subgruppe der Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + NSAA + ADT (HR = 0,30 (95 %-KI [0,12; 0,71]), p = 0,0041).

Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)

Auch hinsichtlich des radiographischen progressionsfreien Überlebens konnte eine statistisch signifikante Effektmodifikation beobachtet werden. Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT auf Hauptebene konnte dabei weiterhin bei den Patienten mit einer niedrigen Tumorlast nachgewiesen werden (HR = 0,24 (95 %-KI [0,12; 0,49]), p < 0,0001). Auf Basis der Patienten mit einer hohen Tumorlast war zwar ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen nachweisbar (HR = 0,64 (95 %-KI [0,39; 1,04]), p = 0,0670).

Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)

Für das klinische progressionsfreie Überleben konnte ebenfalls eine Effektmodifikation in Bezug auf die Tumorlast beobachtet werden. Innerhalb der Subgruppenausprägungen zeigte sich jedoch jeweils ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Enzalutamid + ADT.

Symptomatisches progressionsfreies Überleben

In Bezug auf das symptomatische progressionsfreie Überleben ergab sich eine signfikante Effektmodifikation für das Merkmal „Tumorlast“. Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT auf Hauptebene konnte dabei weiterhin bei den Patienten mit einer niedrigen Tumorlast nachgewiesen werden (HR = 0,25 (95 %-KI [0,11; 0,55]), p = 0,0003). Auf Basis der Patienten mit einer hohen Tumorlast war zwar ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen nachweisbar (HR = 0,75 (95 %-KI [0,47; 1,22]), p = 0,2469).

PSA progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ konnte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal der Tumorlast beobachtet werden (p = 0,0285). Innerhalb der Subgruppen zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Enzalutamid + ADT, welcher das Ergebnis der Hauptebene widerspiegelt.

Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml

Eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters ergab sich beim Endpunkt der Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml. Während sich der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Enzalutamid + ADT weiterhin in der Subgruppe der Patienten < 75 Jahre beobachten lies, konnte innerhalb der Patientengruppe ≥ 75 Jahre kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden.

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

Für die Zeit bis zur antineoplastischen Therapie ergab sich sowohl in der Primär- als auch in der Sensitivitätsanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Tumorlast. Beide Interaktionen wiesen jedoch innerhalb der Subgruppenkategorien gleichgerichtete Effekte zugunsten von Enzalutamid + ADT auf.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Auch für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation in der Subgruppe der Tumorlast. Entgegen des Effektes auf Hauptebene zeigte sich für die Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 0,19 (95 %-KI [0,07; 0,54]), p = 0,0005). Für die Patienten mit einer hohen Tumorlast ergab sich, analog zur Hauptebene, kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Innerhalb der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 ergaben sich vereinzelte Belege für eine Effektmodifikation, welche primär für das Subgruppenmerkmal der Tumorlast – mit

Ausnahme der Dimension Schlaflosigkeit (Region) – beobachtet werden konnten. Zu berücksichtigen ist, dass diese sich teils auf dieselbe Dimension, jedoch unterschiedliche Auswertungsmethoden beziehen.

In der Ereigniszeitanalyse zur Schlaflosigkeit zeigte sich für die Patienten mit Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid (HR = 0,72 (95 %-KI [0,52; 0,99]), p = 0,0425). Innerhalb der Subgruppenkategorien „Nordamerika“ und „Europa“ konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Im Hinblick auf die Dimension „Diarrhö“ konnte eine Effektmodifikation für die Tumorlast festgestellt werden. Während sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT bei den Patienten mit einer hohen Tumorlast zeigte (HR = 0,66 (95 %-KI [0,44; 0,99]), p = 0,0408), konnte im Rahmen des MMRM-Modells ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT bei den Patienten mit einer niedrigen Tumorlast beobachtet werden (LS-MD = 4,62 (95 %-KI [0,76; 8,49]), p = 0,019). Die jeweilige andere Subgruppenkategorie ergab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Dimension einer finanziellen Schwierigkeit ergab sich anhand des MMRM-Modells ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT für die Patienten mit einer niedrigen Tumorlast (LS-MD = -5,18 (95 %-KI [-9,67; -0,70]), p = 0,024). In Bezug auf die Patienten mit einer hohen Tumorlast konnte kein Unterschied nachgewiesen werden.

Insgesamt wiesen die Effekte der Symptomatik für die Tumorlast auf Basis des MMRM-Modells keine klinische Relevanz auf. Für die übrigen Dimensionen zeigten sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25

Für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 ergab sich nur ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Tumorlast bei der Dimension „Darmfunktion“. Während sich in der Subgruppenausprägung der Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT ergab (LS-MD = 2,54 (95 %-KI [0,58; 4,49]), p = 0,011), war hinsichtlich der Patienten mit einer hohen Tumorlast kein Unterschied zu beobachten. Der Unterschied war nicht von klinischer Relevanz.

Für die restlichen Dimension des EORTC QLQ-PR25 ergaben sich keine Effektmodifikationen auf Basis der geplanten Subgruppenanalysen.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ konnten keine Belege für eine Effektmodifikation identifiziert werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Weder für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 noch für den krankheitsspezifischen Teil des Fragebogens (EORTC QLQ-PR25) konnten statistisch signifikante Effektmodifikationen beobachtet werden.

Sicherheit

Auf Ebene der aggregierten unerwünschten Ereignisse und nicht schweren (CTCAE Grad < 3) unerwünschten Ereignisse war eine Effektmodifikation für das Merkmal „Region“ nachweisbar. Während sich in den Subgruppenausprägungen „Nordamerika“ und „Europa“ keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten, traten in der Subgruppe „Rest der Welt“ statistisch signifikant weniger unerwünschte bzw. nicht schwere unerwünschte Ereignisse unter Enzalutamid + ADT auf. Dies bestätigte sich ebenso im Rahmen der progressionsbereinigten Analysen. Für die schweren (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse, einschließlich der jeweiligen progressionsbereinigten Auswertungen, wurden keine Effektmodifikationen beobachtet.

Auch für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse konnten keine Belege für eine Effektmodifikation festgestellt werden.

In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT ergaben sich aus der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich sechs Belege für eine Effektmodifikation, welche alle dem Subgruppenmerkmal der Region zugeordnet werden können. Während sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT in der Subgruppe „Rest der Welt“ ergab, war im Subgruppenmerkmal „Nordamerika“ jeweils kein Unterschied zwischen den Behandlungsarm zu beobachten. Für die Subgruppe „Europa“ zeigten sich zwei Vorteile, zweimal kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und einmal war der Unterschied nicht berechenbar.

Zusammenfassende Bewertung der Subgruppenanalysen

Im Rahmen der insgesamt 570 durchgeführten Subgruppenanalysen konnten 24 Belege für eine Effektmodifikation beobachtet werden.

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Alter“ handelt es sich bei insgesamt nur einer auftretenden Effektmodifikation um einen Zufallseffekt. Auch in Bezug auf das Subgruppenmerkmal „Region“ ist von keinem systematischen Subgruppeneffekt auszugehen, der durch eine medizinische Rationale gestützt werden könnte.

Die statistisch signifikante Effektmodifikation beim Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ für das Subgruppenmerkmal „Tumorlast“ ist hingegen als klinisch relevant zu erachten. Bei den Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ergab sich für das OS ein statistisch signifikanter

Vorteil unter Enzalutamid + ADT gegenüber der ZVT Docetaxel. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes war für die Patienten mit niedriger Tumorlast unter Enzalutamid + ADT die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 70 % gegenüber den Patienten im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm reduziert. Durch die separate Betrachtung nach einer niedrigen Tumorlast, sind die Behandlungsarme hinsichtlich des zentralen prognostischen Faktors ausgeglichen und damit einhergehend die Aussagesicherheit der Effekte als hoch zu bewerten. Gestützt wird die positive Wirksamkeit von Enzalutamid + ADT bei Patienten mit einer niedrigen Tumorlast durch die ergänzenden Effektmodifikationen und Effekte im Rahmen der Morbiditätsendpunkte.

Dass es sich bei der vorliegenden Effektmodifikation zur Tumorlast hinsichtlich des OS um einen klinisch relevanten Effekt handelt, wird durch die gegenwärtige Evidenzlage zur Wirksamkeit von Docetaxel bei Patienten mit einer niedrigen Tumorlast sowie der gegenwärtigen Aussagen in den Leitlinien gestützt. So soll gemäß der S3-Leitlinie bei mHSPC-Patienten eine Einteilung nach Tumorlast erfolgen und die Empfehlungen hinsichtlich des Einsatzes von Docetaxel sind entsprechend differenziert. Dabei ist die Empfehlung bei Patienten mit niedriger Tumorlast auf Basis der Evidenzlage deutlich abgeschwächt. (11) Für mHSPC-Patienten mit einer niedrigen Tumorlast besteht keine klare Evidenz, die eine Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Docetaxel zur ADT nachweist. Insgesamt wurden seit dem Jahr 2016 drei Studien mit Ergebnissen zum Langzeitüberleben von mHSPC-Patienten veröffentlicht, die mit ADT im Vergleich zu ADT und Docetaxel behandelt wurden. In keiner der drei Studien GETUG-AFU 15 (12), CHAARTED (13) und STAMPEDE (14) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied beim OS zwischen den Behandlungsarmen in der Subgruppe mit niedriger Tumorlast beobachtet (siehe Tabelle 4-140). In der Studie CHAARTED (13) wurde zudem eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Tumorlast festgestellt, die wiederum in einer Meta-Analyse der Studien GETUG-AFU 15 und CHAARTED (15) bestätigt wurde.

Tabelle 4-140: Übersicht zu Ergebnissen der Studien GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE und einer Meta-Analyse zum Gesamtüberleben

Docetaxel + ADT vs. ADT	**Gesamtpopulation HR [95 %-KI] p-Wert**	**Hohe Tumorlast HR [95 %-KI] p-Wert**	**Niedrige Tumorlast HR [95 %-KI] p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**
GETUG-AFU 15 (12)	0,88 [0,68; 1,14] p = 0,3	0,78 [0,56; 1,09] p = 0,14	**1,02 [0,67; 1,55] p = 0,9**	p = 0,40
CHAARTED (13)	0,72 [0,59; 0,89] p = 0,0018	0,63 [0,50; 0,79] p < 0,001	**1,04 [0,70; 1,55] p = 0,86**	**p = 0,033**
STAMPEDE (14)	0,81 [0,69; 0,95] p = 0,009	0,81 [0,64; 1,02] p = 0,064	**0,76 [0,54; 1,07] p = 0,107**	p = 0,827
Meta-Analyse GETUG-AFU15 & CHAARTED (15)	0,79 [0,67; 0,93] p = 0,004	0,68 [0,56; 0,82] p < 0,001	**1,03 [0,77; 1,38] p = 0,8**	**p = 0,017**
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall				

Folglich ist auf Basis der klinischen Evidenz eine differenzierte Betrachtung der Patienten mit niedriger Tumorlast notwendig. Auch bei den Morbiditätsendpunkten rPFS, cPFS, symptomatisches PFS, PSA PFS sowie der Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie / zytotoxischen Chemotherapie zeigten sich Effektmodifikationen durch das Merkmal Tumorlast, mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Enzalutamid + ADT in der Subgruppe mit niedriger Tumorlast. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit konnten keine Effektmodifikationen durch die Tumorlast festgestellt werden. Die Ergebnisse der Hauptebene sind somit für die Endpunktkategorien der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit auf das Patientenkollektiv mit einer niedrigen Tumorlast übertragbar.

Tabelle 4-141: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Mortalität			
Gesamtüberleben			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,30 [0,12; 0,71], p = 0,0041 HR: 1,20 [0,73; 1,97], p = 0,4744	p = 0,0157
Morbidität			
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,24 [0,12; 0,49], p < 0,0001 HR: 0,64 [0,39; 1,04], p = 0,0670	p = 0,0392
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,21 [0,12; 0,37], p < 0,0001 HR: 0,50 [0,35; 0,73], p = 0,0002	p = 0,0267
Symptomatisches progressionsfreies Überleben			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,25 [0,11; 0,55], p = 0,0003 HR: 0,75 [0,47; 1,22], p = 0,2469	p = 0,0340
PSA progressionsfreies Überleben			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,22 [0,13; 0,39], p < 0,0001 HR: 0,51 [0,36; 0,73], p = 0,0002	p = 0,0285
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml			
Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR: 2,21 [1,66; 2,93], p < 0,0001 HR: 0,89 [0,50; 1,60], p = 0,6961	p = 0,0091
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,20 [0,11; 0,37], p < 0,0001 HR: 0,45 [0,31; 0,66], p < 0,0001	p = 0,0406
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich Todesfälle)			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,23 [0,13; 0,41], p < 0,0001 HR: 0,54 [0,37; 0,77], p = 0,0007	p = 0,0313
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 0,19 [0,07; 0,54], p = 0,0005 HR: 1,09 [0,63; 1,88], p = 0,7487	p = 0,0134
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit			
Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 1,38 [0,81; 2,36], p = 0,2298 HR: 1,52 [0,77; 3,02], p = 0,2235 HR: 0,72 [0,52; 0,99], p = 0,0425	p = 0,0441

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö			
Tumorlast	niedrig hoch	HR: 1,50 [0,77; 2,92], p = 0,2282 HR: 0,66 [0,44; 0,99], p = 0,0408	p = 0,0415
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – MMRM			
Tumorlast	niedrig hoch	LS-MD: 4,62 [0,76; 8,49], p = 0,019 LS-MD: -0,94 [-3,57; 1,69], p = 0,481	p = 0,0078
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten			
Tumorlast	niedrig hoch	LS-MD: -5,18 [-9,67; -0,70], p = 0,024 LS-MD: 1,49 [-2,46; 5,44], p = 0,458	p = 0,0375
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion			
Tumorlast	niedrig hoch	LS-MD: 2,54 [0,58; 4,49], p = 0,011 LS-MD: -0,01 [-1,41; 1,40], p = 0,993	p = 0,0436
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse			
Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 0,84 [0,60; 1,16], p = 0,2854 IRR: 1,00 [0,66; 1,53], p = 0,9863 IRR: 0,60 [0,50; 0,73], p < 0,0001	p = 0,0361
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt			
Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 0,83 [0,60; 1,16], p = 0,2742 IRR: 1,00 [0,65; 1,52], p = 0,9863 IRR: 0,60 [0,50; 0,72], p < 0,0001	p = 0,0369
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzegefühl (PT)			
Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 0,06 [0,01; 0,32], p = 0,0013 IRR: n. b. IRR: 1,37 [0,33; 5,66], p = 0,6620	p = 0,0050
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)			
Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 0,79 [0,44; 1,42], p = 0,4365 IRR: 0,53 [0,20; 1,40], p = 0,1963 IRR: 0,29 [0,19; 0,45], p < 0,0001	p = 0,0293
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)			
Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 0,76 [0,23; 2,55], p = 0,6570 IRR: 0,07 [0,02; 0,28], p = 0,0002 IRR: 0,17 [0,08; 0,38], p < 0,0001	p = 0,0002

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)			
Region	Nordamerika	IRR: 0,92 [0,30; 2,84], p = 0,8806	p = 0,0016
	Europa	IRR: 0,03 [0,00; 0,23], p = 0,0008	
	Rest der Welt	IRR: 0,07 [0,02; 0,21], p < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) – Alopezie (PT)			
Region	Nordamerika	IRR: 0,34 [0,11; 1,11], p = 0,0732	p = 0,0041
	Europa	IRR: n. b.	
	Rest der Welt	IRR: 0,04 [0,02; 0,10], p < 0,0001	
Untersuchungen (SOC)			
Region	Nordamerika	IRR: 0,92 [0,32; 2,63], p = 0,8744	p = 0,0090
	Europa	IRR: 2,28 [0,46; 11,26], p = 0,3048	
	Rest der Welt	IRR: 0,24 [0,12; 0,47], p < 0,0001	
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse			
Region	Nordamerika	IRR: 0,88 [0,63; 1,24], p = 0,4596	p = 0,0441
	Europa	IRR: 1,02 [0,65; 1,59], p = 0,9323	
	Rest der Welt	IRR: 0,62 [0,52; 0,75], p < 0,0001	
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt			
Region	Nordamerika	IRR: 0,88 [0,62; 1,23], p = 0,4446	p = 0,0454
	Europa	IRR: 1,01 [0,65; 1,58], p = 0,9574	
	Rest der Welt	IRR: 0,62 [0,51; 0,75], p < 0,0001	

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); HR: *Hazard Ratio*; IRR: *Incidence Rate Ratio*; KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Square Mean Difference*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; SOC: *System Organ Class*

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalysen „Mortalität“ – Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Gesamtüberleben (OS)					
Tumorlast					
niedrig	15/195 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/45 (17,8)	n. e. [37,98; n. e.]	0,30 [0,12; 0,71] p = 0,0041
hoch	35/114 (30,7)	n. e. [47,80; n. e.]	29/126 (23,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,73; 1,97] p = 0,4744
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0157**

Quelle: (58)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; OS: Gesamtüberleben
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

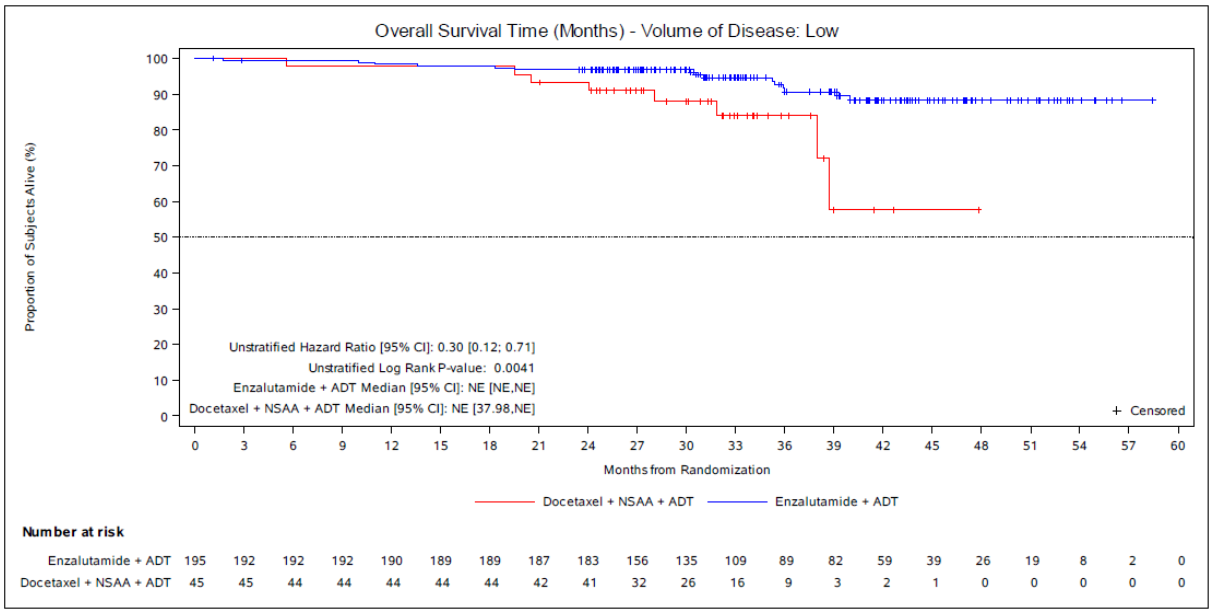


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS) – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (59)

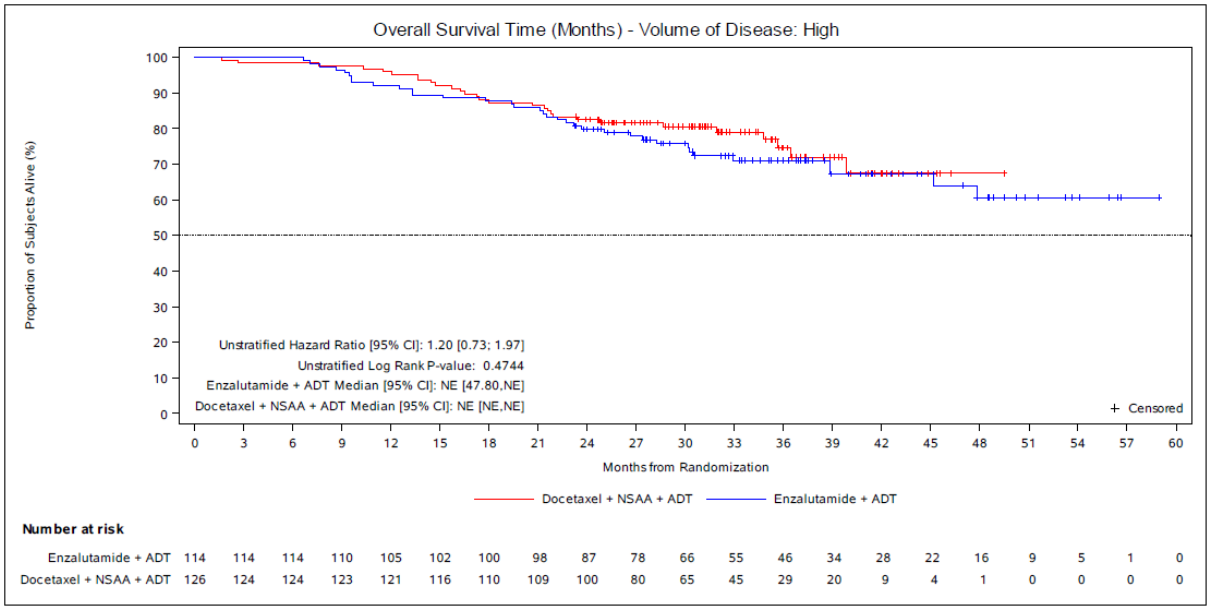


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (59)

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen „Morbidität“ – Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)					
Tumorlast					
niedrig	19/195 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/45 (31,1)	39,79 [39,79; n. e.]	0,24 [0,12; 0,49] p < 0,0001
hoch	27/114 (23,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	42/126 (33,3)	n. e. [35,84; n. e.]	0,64 [0,39; 1,04] p = 0,0670
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0392**

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

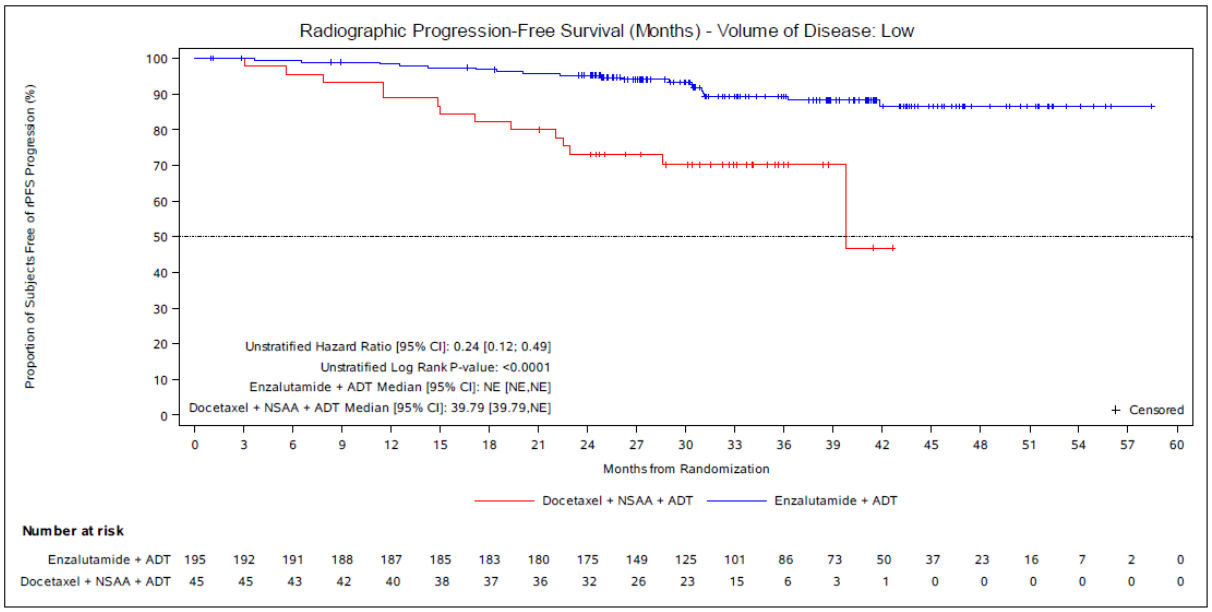


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

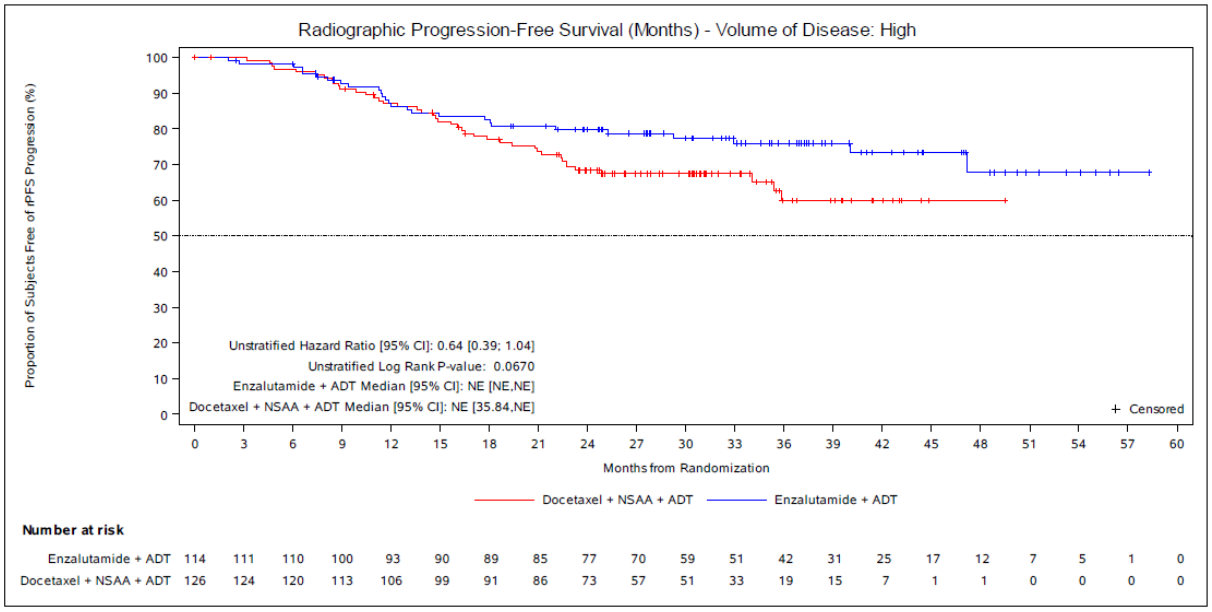


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen „Morbidität“ – Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)					
Tumorlast					
niedrig	29/195 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/45 (48,9)	33,61 [22,44; 40,61]	0,21 [0,12; 0,37] p < 0,0001
hoch	45/114 (39,5)	n. e. [42,09; n. e.]	78/126 (61,9)	22,60 [17,74; 28,29]	0,50 [0,35; 0,73] p = 0,0002
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0267**

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

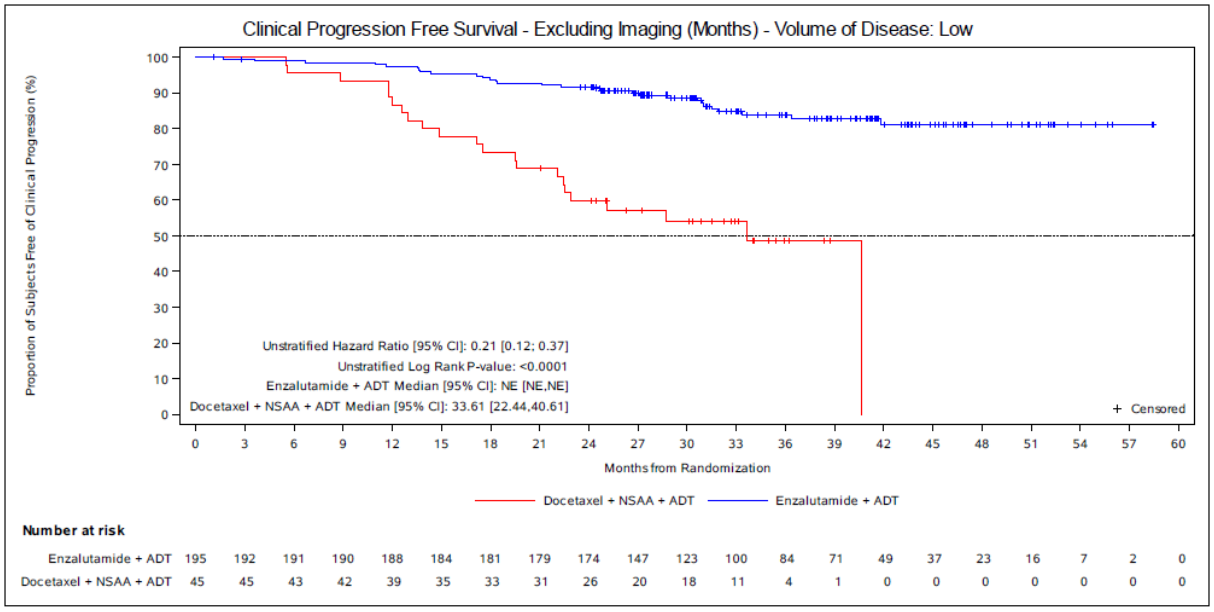


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

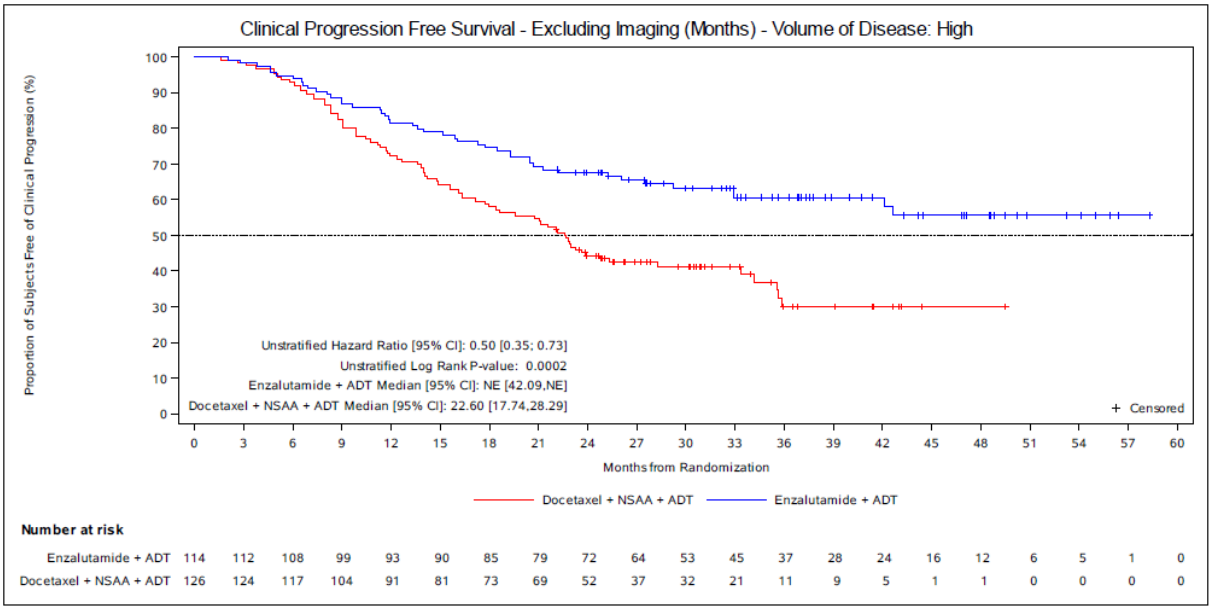


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen „Morbidität“ – Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Symptomatisches progressionsfreies Überleben					
Tumorlast					
niedrig	15/195 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/45 (22,2)	n. e. [33,61; n. e.]	0,25 [0,11; 0,55] p = 0,0003
hoch	32/114 (28,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	37/126 (29,4)	n. e. [33,38; n. e.]	0,75 [0,47; 1,22] p = 0,2469
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0340**

Quelle: (64)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

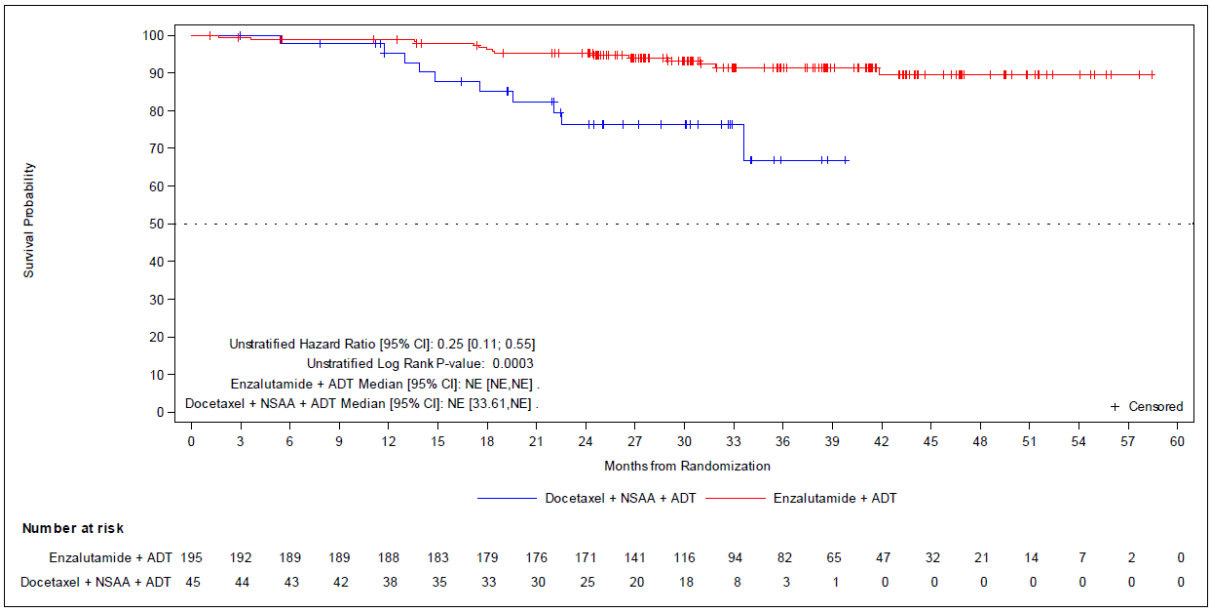


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (66)

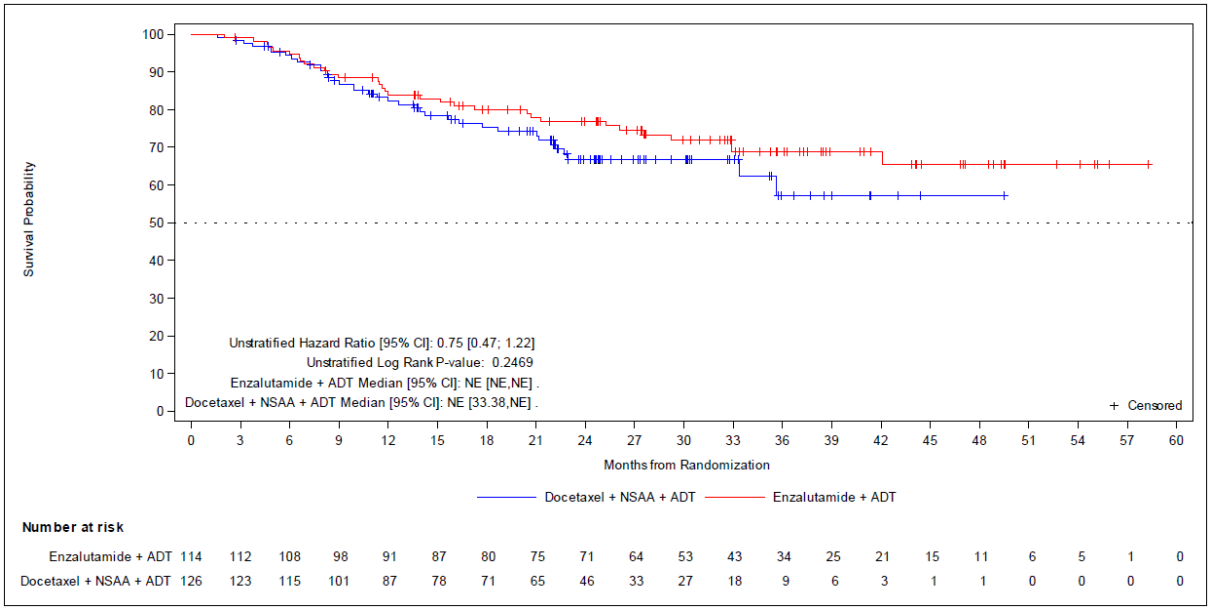


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (66)

4.3.1.3.2.2.6 Subgruppenanalysen „Morbidität“ – Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
PSA progressionsfreies Überleben					
Tumorlast					
niedrig	32/195 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/45 (51,1)	34,07 [21,91; 39,79]	0,22 [0,13; 0,39] p < 0,0001
hoch	49/114 (43,0)	n. e. [32,92; n. e.]	83/126 (65,9)	20,71 [15,80; 22,87]	0,51 [0,36; 0,73] p = 0,0002
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0285**

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

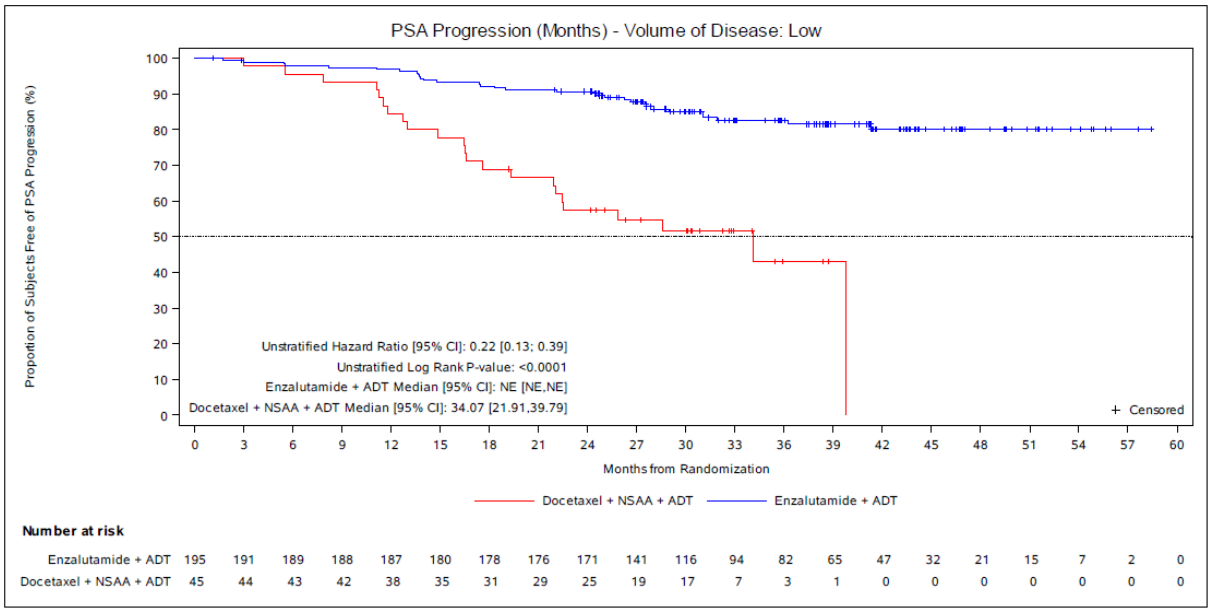


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

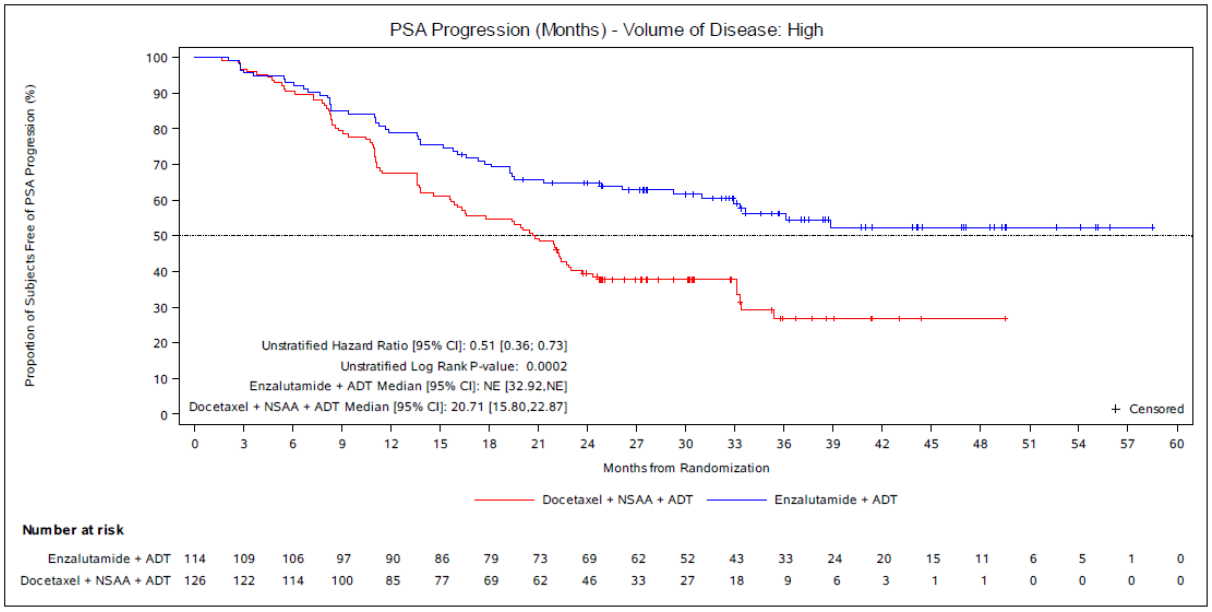


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

4.3.1.3.2.2.7 Subgruppenanalysen „Morbidität“ – Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml					
Alter					
< 75 Jahre	152/213 (71,4)	2,96 [2,79; 5,29]	73/149 (49,0)	8,31 [5,78; 11,47]	2,21 [1,66; 2,93] p < 0,0001
≥ 75 Jahre	56/96 (58,3)	5,39 [2,79; 5,65]	15/22 (68,2)	8,25 [1,84; 8,48]	0,89 [0,50; 1,60] p = 0,6961
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0091**

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

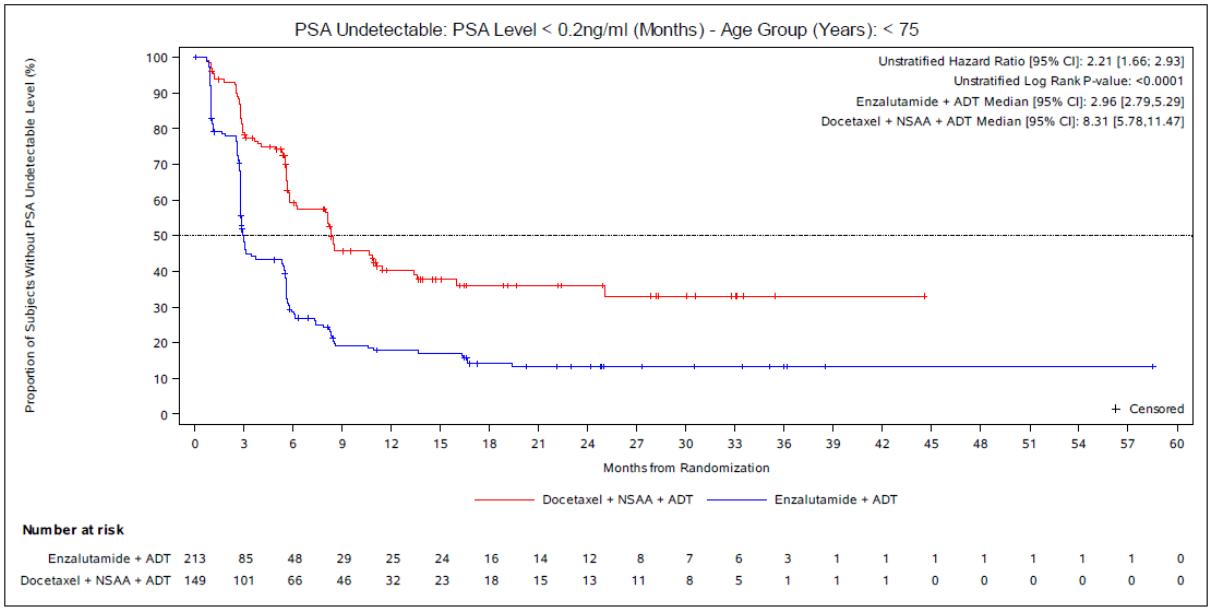


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

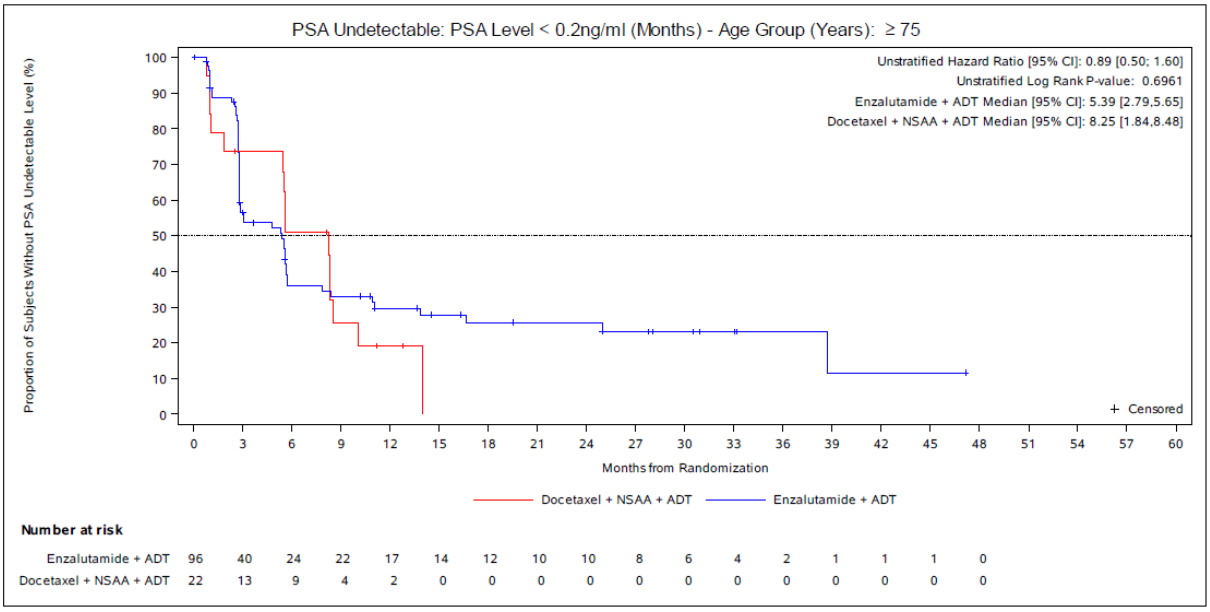


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

4.3.1.3.2.2.8 Subgruppenanalysen „Morbidität“ – Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie					
Tumorlast					
niedrig	23/195 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/45 (42,2)	43,79 [22,31; 43,79]	0,20 [0,11; 0,37] p < 0,0001
hoch	40/114 (35,1)	n. e. [44,19; n. e.]	76/126 (60,3)	23,23 [18,76; 34,17]	0,45 [0,31; 0,66] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0406**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich Todesfälle)					
Tumorlast					
niedrig	31/195 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/45 (46,7)	43,79 [22,31; 43,79]	0,23 [0,13; 0,41] p < 0,0001
hoch	48/114 (42,1)	n. e. [32,95; n. e.]	77/126 (61,1)	23,01 [17,87; 34,17]	0,54 [0,37; 0,77] p = 0,0007
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0313**

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

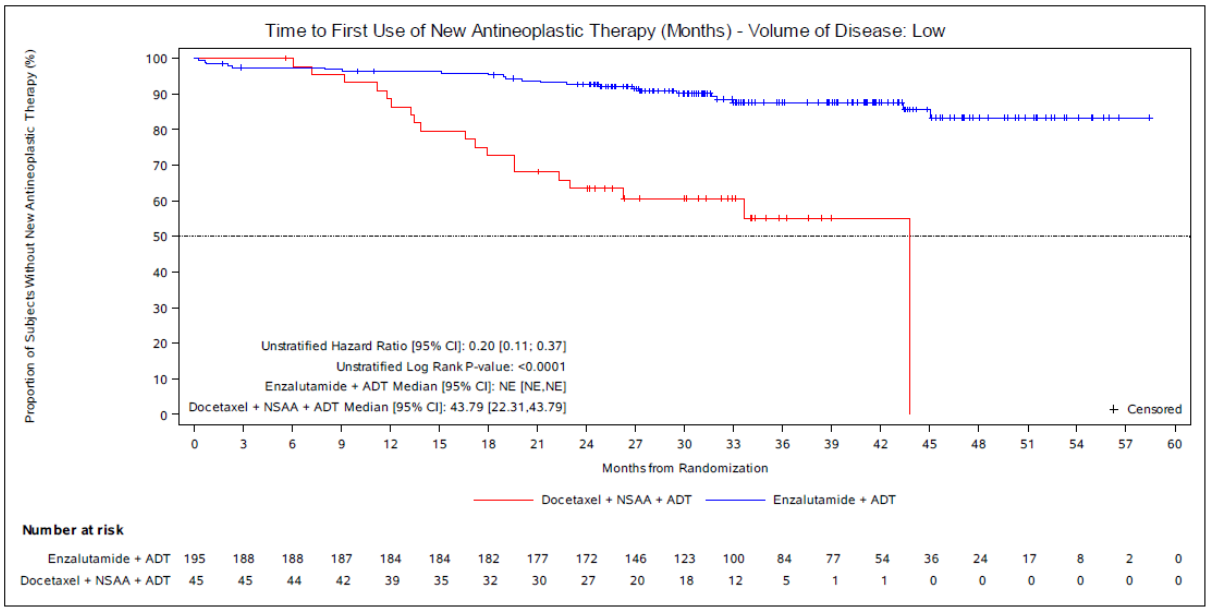


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

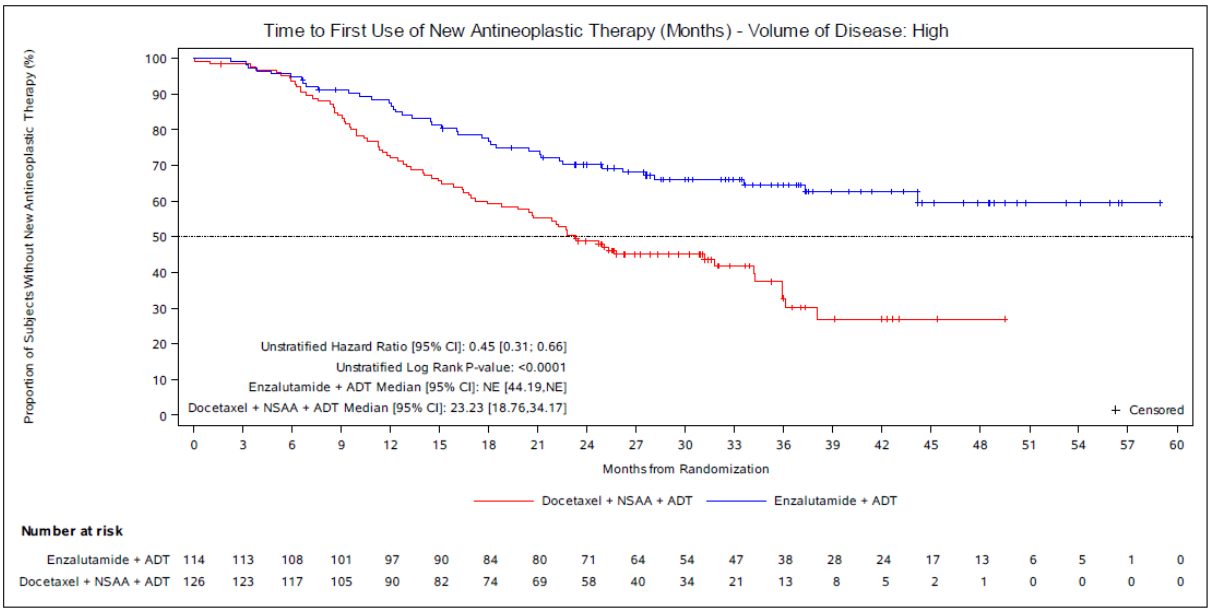


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

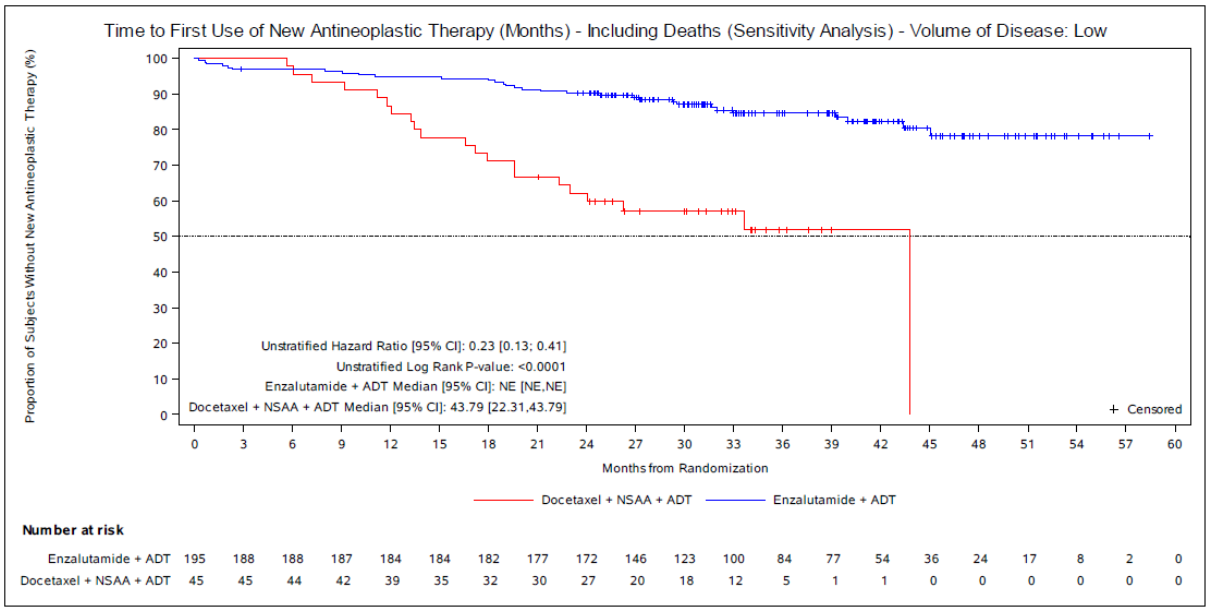


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich Todesfälle)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

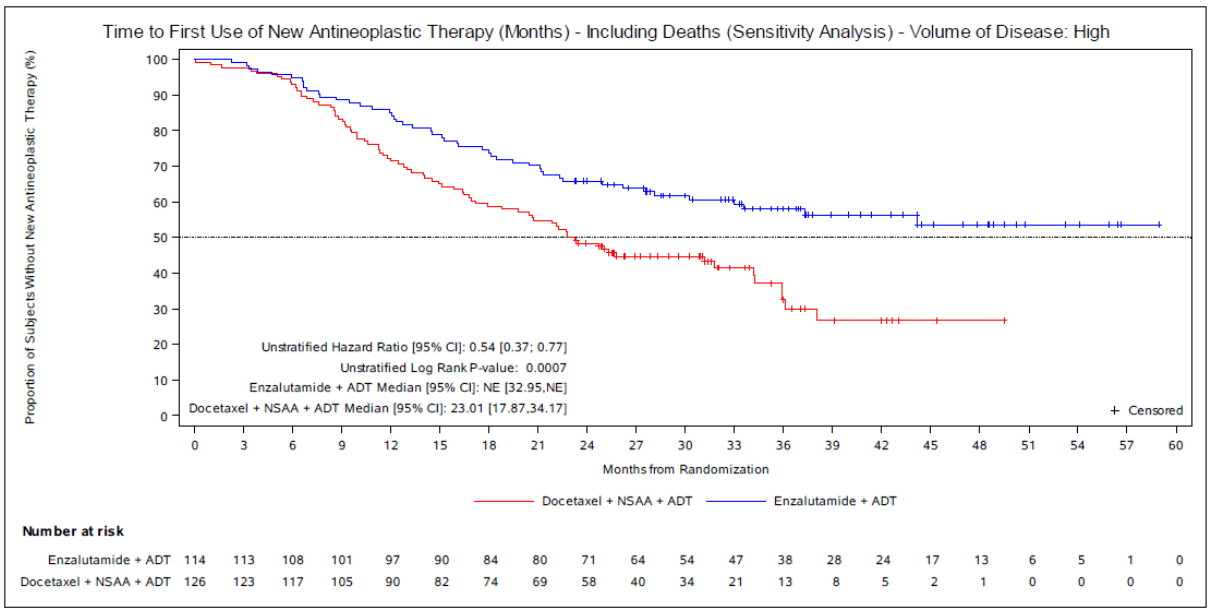


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich Todesfälle)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

4.3.1.3.2.2.9 Subgruppenanalysen „Morbidität“ – Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie					
Tumorlast					
niedrig	9/195 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/45 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,19 [0,07; 0,54] p = 0,0005
hoch	27/114 (23,7)	n. e. [53,16; n. e.]	26/126 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,63; 1,88] p = 0,7487
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0134**

Quelle: (61)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

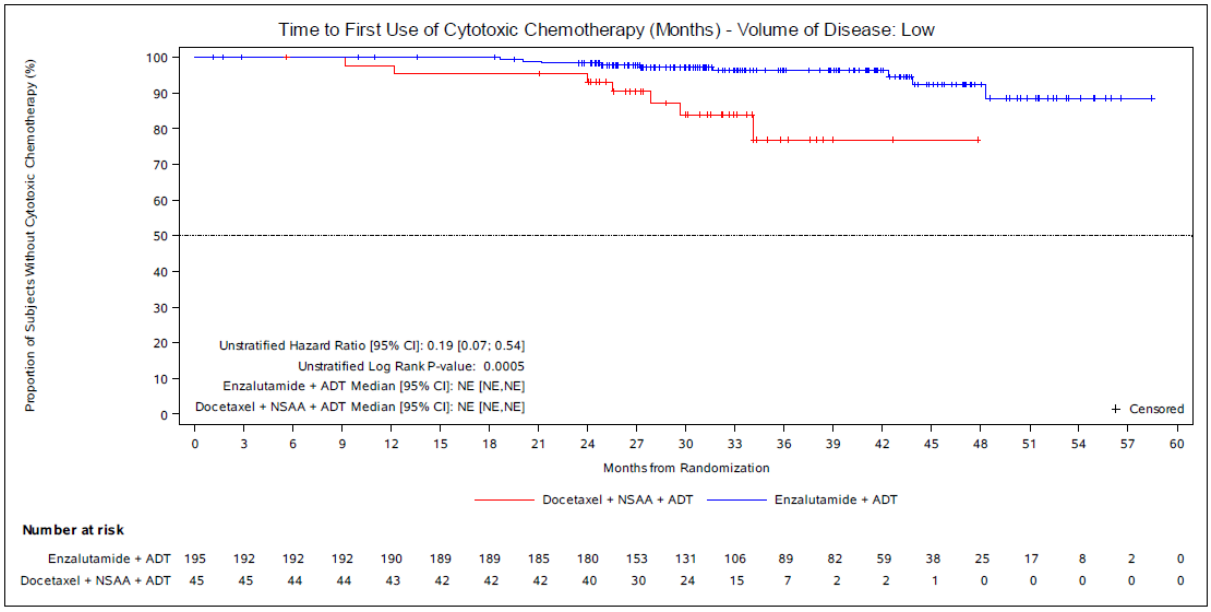


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

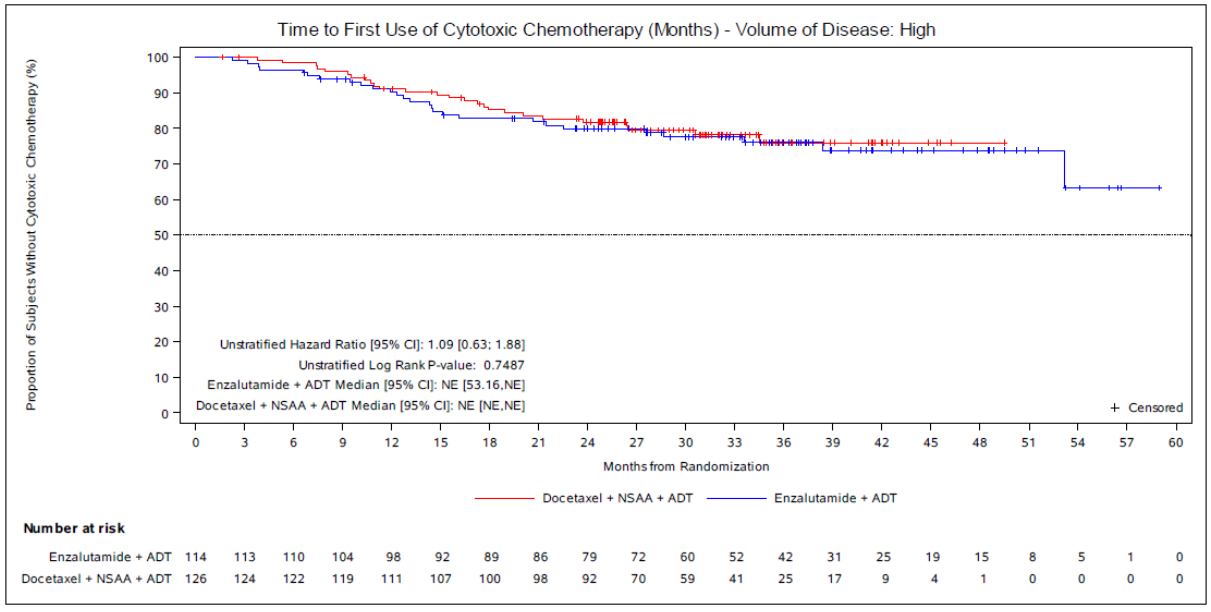


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (62)

4.3.1.3.2.2.10 Subgruppenanalysen „Morbidität“ – Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit					
Region					
Nordamerika	35/61 (57,4)	5,65 [2,63; 10,84]	23/48 (47,9)	8,61 [3,06; n. e.]	1,38 [0,81; 2,36] p = 0,2298
Europa	28/43 (65,1)	4,27 [1,08; 19,38]	12/24 (50,0)	8,54 [5,39; 41,66]	1,52 [0,77; 3,02] p = 0,2235
Rest der Welt	110/205 (53,7)	16,49 [8,34; 30,39]	59/99 (59,6)	5,59 [3,02; 10,87]	0,72 [0,52; 0,99] p = 0,0425
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0441**

Quelle: (67)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht: NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

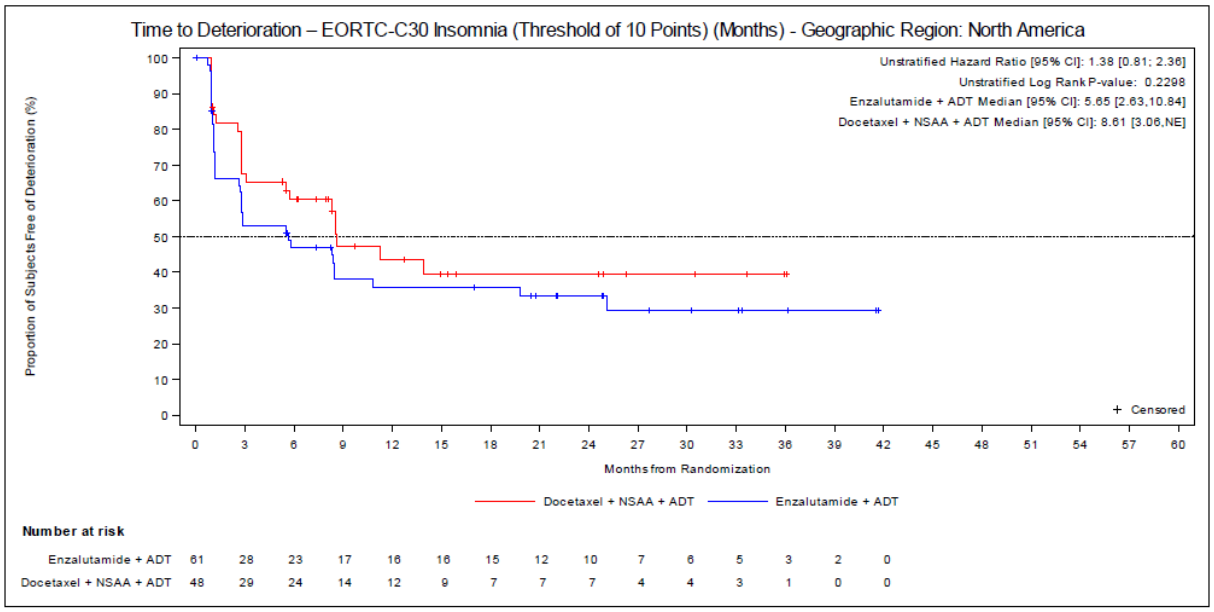


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

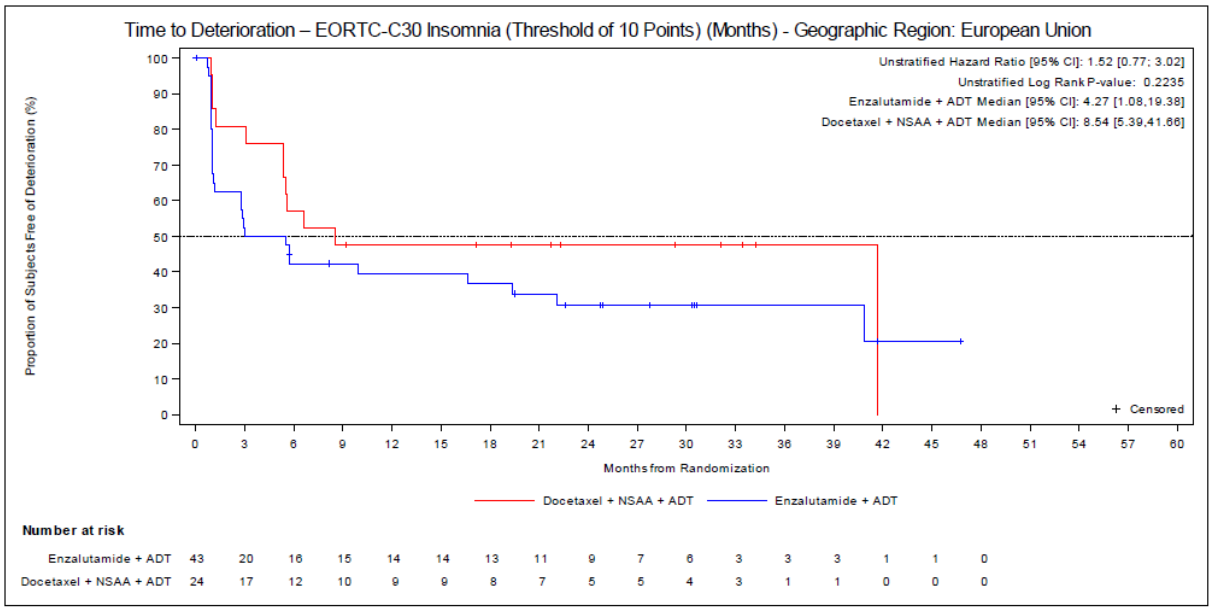


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

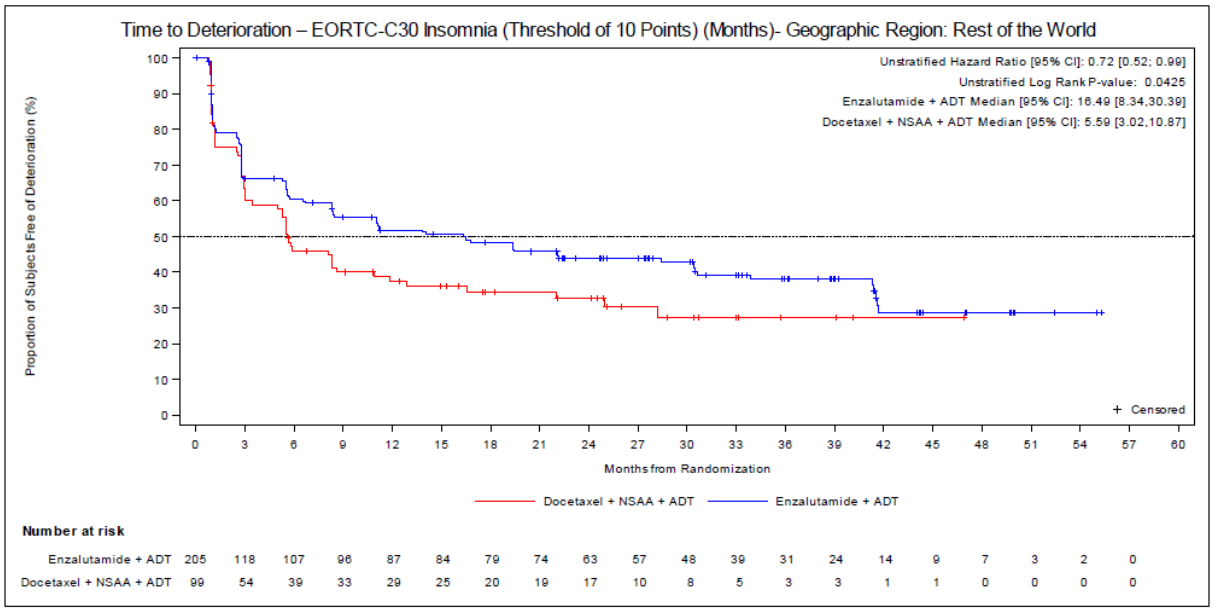


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö					
Tumorlast					
niedrig	73/195 (37,4)	52,44 [36,11; n. e.]	10/45 (22,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,77; 2,92] p = 0,2282
hoch	43/114 (37,7)	47,21 [22,11; n. e.]	55/126 (43,7)	22,31 [11,01; n. e.]	0,66 [0,44; 0,99] p = 0,0408
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0415**

Quelle: (67)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell
b: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

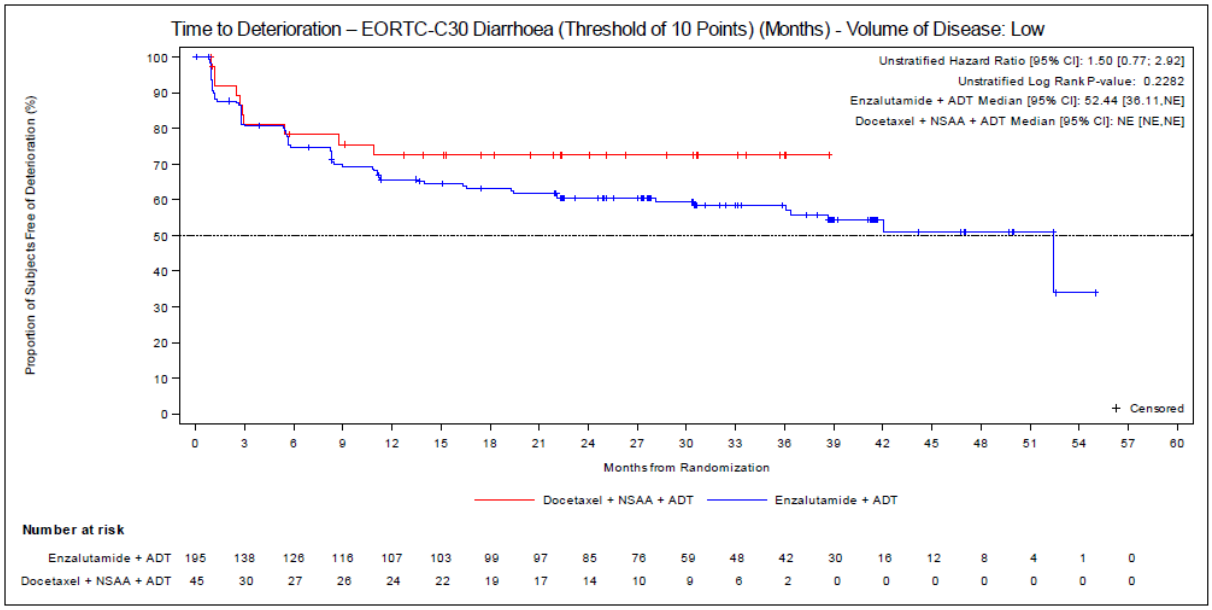


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

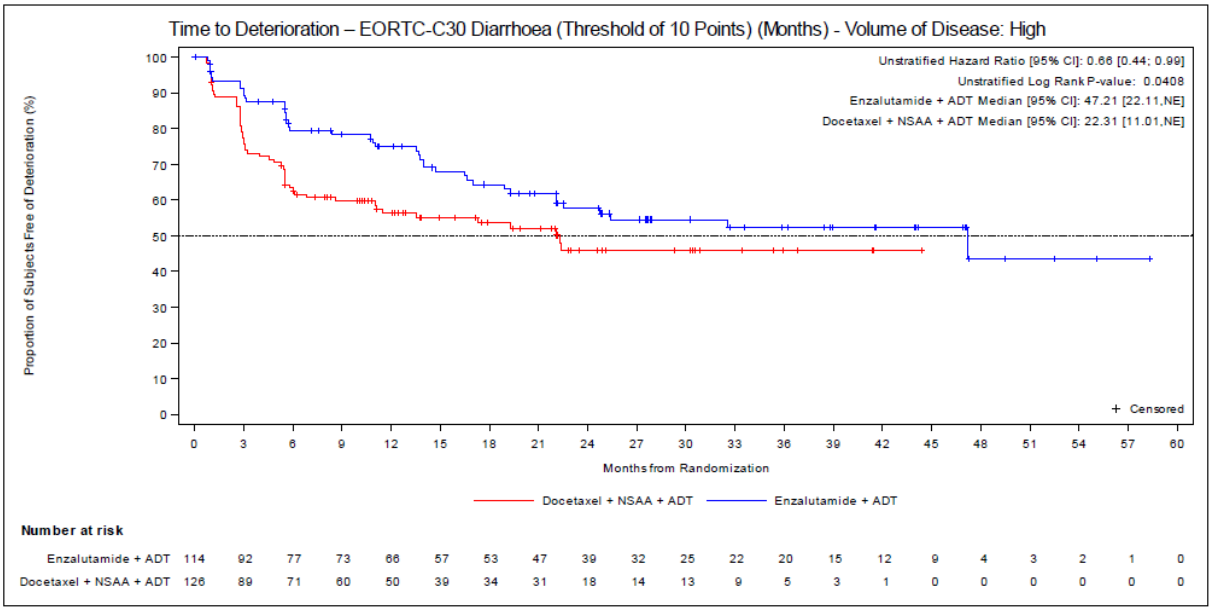


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**Docetaxel + NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	
	N[a]	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N[a]**	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	***Hedges' g* (95 %-KI)**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö								
Tumorlast								
niedrig	173	5,78 (14,11)	1,60 (0,81)	39	11,11 (19,25)	-3,03 (1,78)	4,62 [0,76; 8,49] p = 0,019	0,41 [0,06; 0,76]
hoch	105	6,03 (17,77)	1,39 (0,94)	116	5,75 (12,65)	2,33 (0,96)	-0,94 [-3,57; 1,69] p = 0,481	-0,09 [-0,36; 0,17]
Interaktions-p-Wert							**p = 0,0078**	–

Quelle: (67)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); KI: Konfidenzintervall; LS-*Mean*: *Least Square Mean;* LS-MD :*Least Square Mean Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; SD: *Standard deviation*; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SE: *Standard error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der mITT-Population.

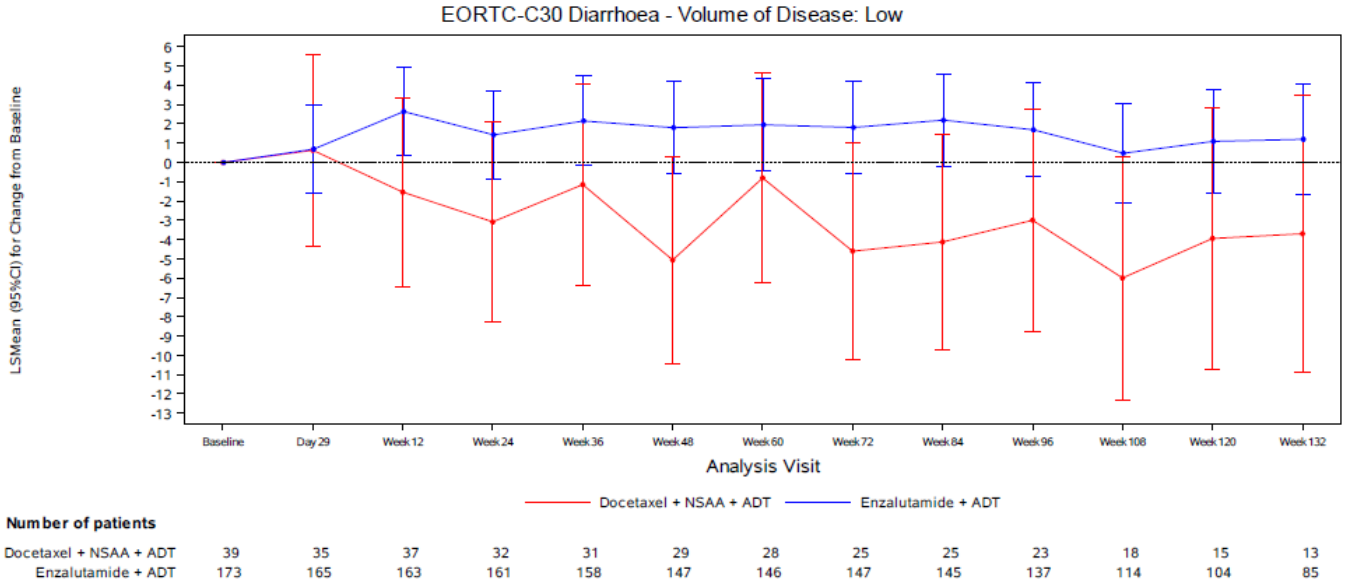


Abbildung 117: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

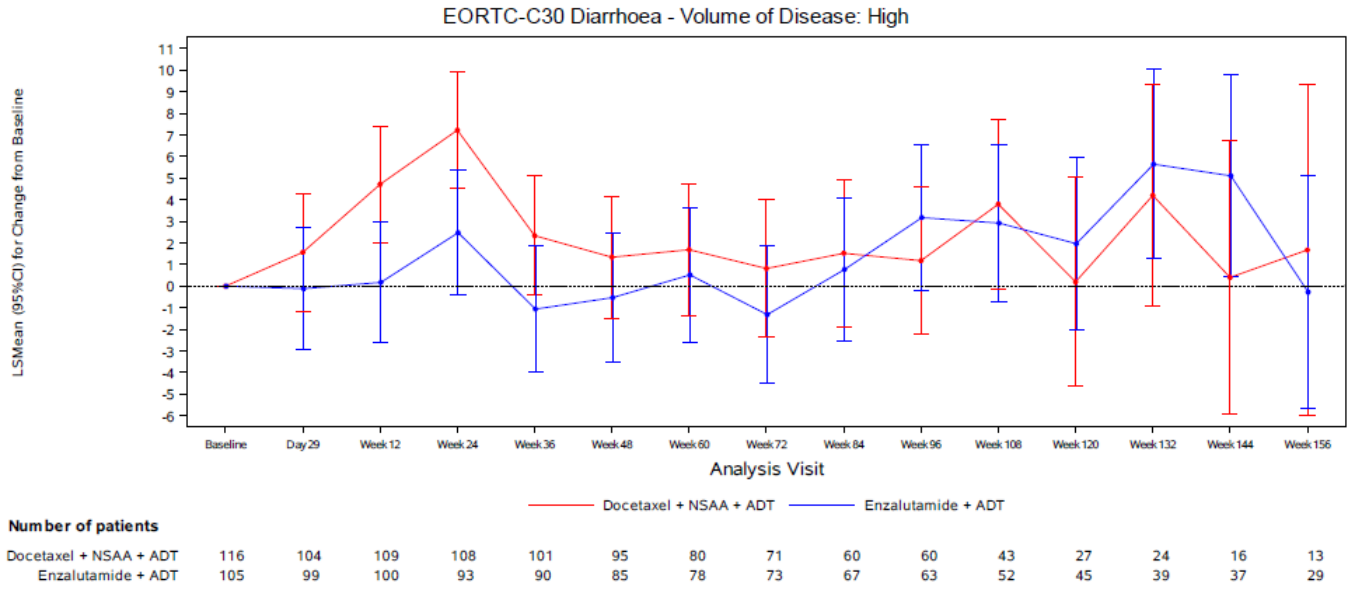


Abbildung 118: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**Docetaxel + NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	
	N[a]	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N[a]**	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	***Hedges' g* (95 %-KI)**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten								
Tumorlast								
niedrig	172	9,50 (21,79)	-0,19 (0,95)	39	10,26 (20,45)	4,99 (2,06)	-5,18 [-9,67; -0,70] p = 0,024	-0,40 [-0,75; -0,05]
hoch	105	12,70 (26,71)	-0,09 (1,43)	117	15,38 (27,87)	-1,58 (1,40)	1,49 [-2,46; 5,44] p = 0,458	0,10 [-0,16; 0,36]
Interaktions-p-Wert							**p = 0,0375**	–

Quelle: (67)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); KI: Konfidenzintervall; LS-*Mean*: *Least Square Mean;* LS-MD :*Least Square Mean Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; SD: *Standard deviation*; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SE: *Standard error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der mITT-Population.

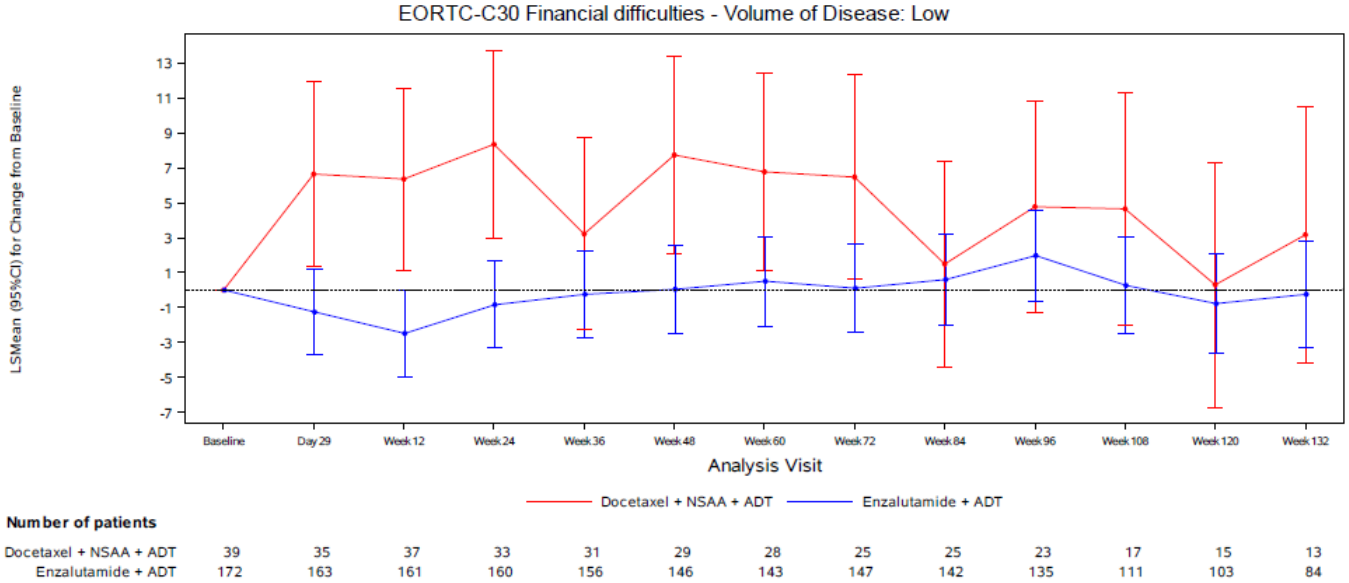


Abbildung 119: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

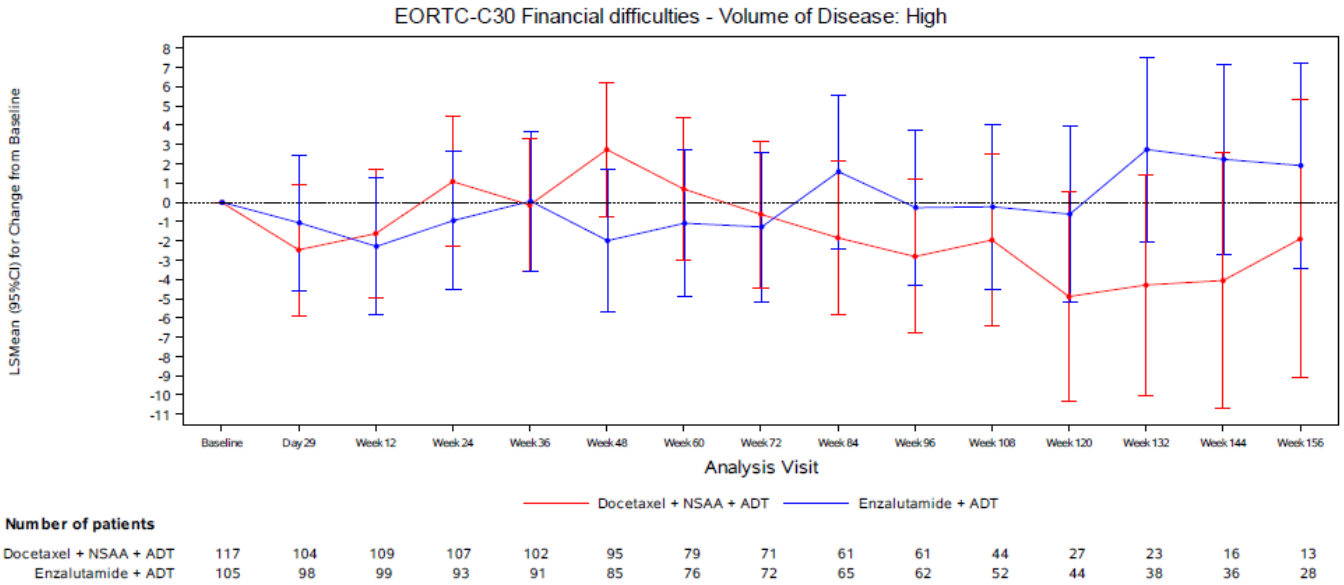


Abbildung 120: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

4.3.1.3.2.2.11 Subgruppenanalysen „Morbidität“ – Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**Docetaxel + NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	
	N[a]	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N[a]**	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	***Hedges' g* (95 %-KI)**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion								
Tumorlast								
niedrig	167	4,46 (8,33)	1,64 (0,42)	39	5,77 (9,96)	-0,90 (0,90)	2,54 [0,58; 4,49] p = 0,011	0,45 [0,10; 0,80]
hoch	104	6,22 (10,01)	0,46 (0,50)	118	3,18 (6,88)	0,46 (0,50)	-0,01 [-1,41; 1,40] p = 0,993	0,00 [-0,26; 0,26]
Interaktions-p-Wert							**p = 0,0436**	–

Quelle: (67)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

Abkürzungen: EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*)*;* KI: Konfidenzintervall; LS-*Mean*: *Least Square Mean;* LS-MD :*Least Square Mean Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; SD: *Standard deviation*; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SE: *Standard error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der mITT-Population.

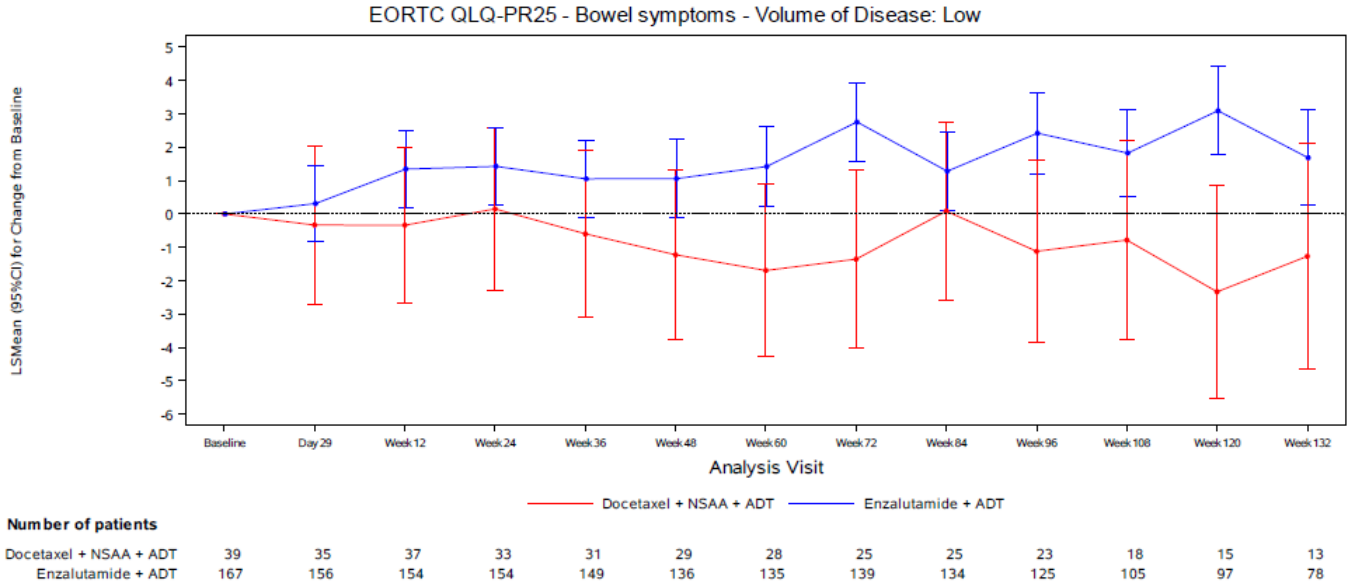


Abbildung 121: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (niedrig)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

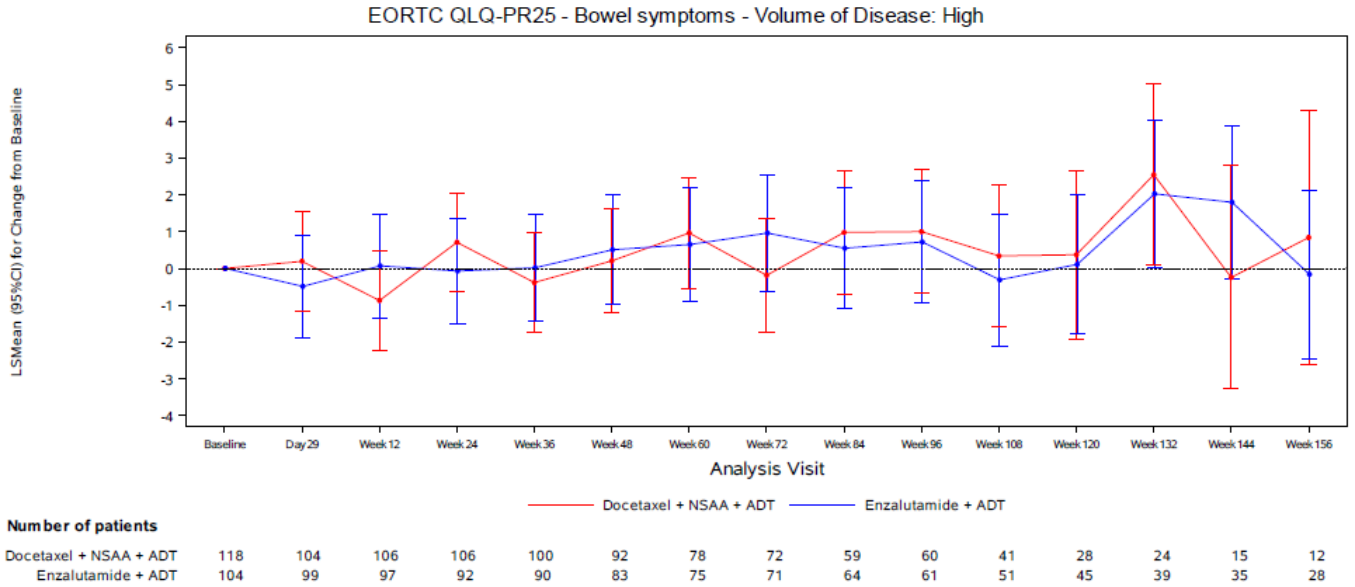


Abbildung 122: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Tumorlast (hoch)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (68)

4.3.1.3.2.2.12 Subgruppenanalysen „Sicherheit“ – Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]**	***Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse					
Region					
Nordamerika	62 (4.018)	3.054,32 (2.866,7)	45 (557)	3.651,16 (3.495,0)	0,84 [0,60; 1,16] p = 0,2854
Europa	42 (1.821)	2.047,54 (2.051,3)	21 (162)	2.040,09 (2.025,7)	1,00 [0,66; 1,53] p = 0,9863
Rest der Welt	211 (6.515)	1.174,57 (1.112,0)	86 (587)	1.945,08 (1.900,4)	0,60 [0,50; 0,73] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0361**
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
Region					
Nordamerika	62 (4.013)	3.042,05 (2.863,1)	45 (557)	3.651,10 (3.495,0)	0,83 [0,60; 1,16] p = 0,2742
Europa	42 (1.802)	2.032,61 (2.029,9)	21 (162)	2.040,02 (2.025,7)	1,00 [0,65; 1,52] p = 0,9863
Rest der Welt	211 (6.469)	1.166,11 (1.104,2)	86 (585)	1.938,78 (1.893,9)	0,60 [0,50; 0,72] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0369**

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: Nordamerika: 140,2; Europa: 88,8; Rest der Welt: 585,9

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: Nordamerika: 15,9; Europa: 8,0; Rest der Welt: 30,9

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

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

Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]**	***Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert**
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzegefühl (PT)					
Region					
Nordamerika	2 (2)	1,43 (1,4)	4 (4)	25,08 (25,1)	0,06 [0,01; 0,32] p = 0,0013
Europa	0 (0)	n. b.	2 (2)	n. b. (25,0)	n. b.
Rest der Welt	22 (52)	8,87 (8,9)	2 (2)	6,47 (6,5)	1,37 [0,33; 5,66] p = 0,6620
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0050**
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)					
Region					
Nordamerika	44 (472)	332,34 (336,8)	27 (64)	418,24 (401,6)	0,79 [0,44; 1,42] p = 0,4365
Europa	24 (119)	164,83 (134,0)	9 (24)	310,54 (300,1)	0,53 [0,20; 1,40] p = 0,1963
Rest der Welt	110 (442)	78,00 (75,4)	49 (78)	266,88 (252,5)	0,29 [0,19; 0,45] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0293**

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]**	***Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)					
Region					
Nordamerika	14 (74)	50,83 (52,8)	9 (10)	66,67 (62,7)	0,76 [0,23; 2,55] p = 0,6570
Europa	4 (4)	4,50 (4,5)	4 (5)	61,63 (62,5)	0,07 [0,02; 0,28] p = 0,0002
Rest der Welt	29 (74)	11,95 (12,6)	19 (21)	68,69 (68,0)	0,17 [0,08; 0,38] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0002**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)					
Region					
Nordamerika	15 (107)	72,52 (76,3)	10 (13)	79,01 (81,6)	0,92 [0,30; 2,84] p = 0,8806
Europa	1 (3)	3,37 (3,4)	5 (8)	103,02 (100,0)	0,03 [0,00; 0,23] p = 0,0008
Rest der Welt	8 (26)	4,19 (4,4)	15 (18)	58,33 (58,3)	0,07 [0,02; 0,21] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0016**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) – Alopezie (PT)					
Region					
Nordamerika	10 (54)	35,17 (38,5)	11 (16)	101,95 (100,4)	0,34 [0,11; 1,11] p = 0,0732
Europa	0 (0)	n. b.	4 (5)	n. b. (62,5)	n. b.
Rest der Welt	8 (21)	3,41 (3,6)	20 (25)	81,88 (80,9)	0,04 [0,02; 0,10] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0041**

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]**	***Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert**
Untersuchungen (SOC)					
Region					
Nordamerika	20 (101)	84,40 (72,1)	10 (15)	91,78 (94,1)	0,92 [0,32; 2,63] p = 0,8744
Europa	14 (149)	146,37 (167,8)	3 (5)	64,07 (62,5)	2,28 [0,46; 11,26] p = 0,3048
Rest der Welt	58 (205)	37,65 (35,0)	20 (47)	156,92 (152,2)	0,24 [0,12; 0,47] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0090**

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: Nordamerika: 140,2; Europa: 88,8; Rest der Welt: 585,9

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: Nordamerika: 15,9; Europa: 8,0; Rest der Welt: 30,9

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n a.: Nicht anwendbar; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

4.3.1.3.2.2.14 Subgruppenanalysen „Sicherheit“ – Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[b]**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)[c]**	***Incidence Rate Ratio*[d] [95 %-KI] p-Wert**
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse					
Region					
Nordamerika	62 (3.916)	2.952,88 (2.793,9)	44 (520)	3.353,35 (3.262,8)	0,88 [0,63; 1,24] p = 0,4596
Europa	42 (1.760)	1.935,67 (1.982,5)	20 (150)	1.899,24 (1.875,6)	1,02 [0,65; 1,59] p = 0,9323
Rest der Welt	210 (6.283)	1.120,55 (1.072,4)	85 (546)	1.794,79 (1.767,7)	0,62 [0,52; 0,75] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0441**
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
Region					
Nordamerika	62 (3.911)	2.940,59 (2.790,4)	44 (520)	3.353,32 (3.262,8)	0,88 [0,62; 1,23] p = 0,4446
Europa	42 (1.742)	1.921,92 (1.962,3)	20 (150)	1.899,16 (1.875,6)	1,01 [0,65; 1,58] p = 0,9574
Rest der Welt	210 (6.240)	1.112,95 (1.065,1)	85 (544)	1.788,50 (1.761,2)	0,62 [0,51; 0,75] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0454**

Quelle: (57, 69)

Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)

a: Stellt die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und basiert auf der für die Auswertung relevanten Patientenpopulation in der *Safety-Reporting Period* (N = 158 Patienten).

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: Nordamerika: 140,2; Europa: 88,8; Rest der Welt: 585,9

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: Nordamerika: 15,9; Europa: 8,0; Rest der Welt: 30,9

d: Das *Incidence Rate Ratio* und das zugehörige Konfidenzintervall basieren auf einem negativen binomialen Modell, mit der Anzahl an Ereignissen als abhängige Variable, der Behandlung als kategorieller Variable und dem natürlichen Logarithmus der behandlungsbedingten Periode (in Jahren) als Ausgleichsvariable.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

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 ENZAMET

Studienbericht/Analysepläne:

1. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) Ltd. Clinical Study Report: Randomized Phase 3 Trial of Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer: ENZAMET. Stand: 10.06.2019. 2019. (56)

2. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) Ltd. Statistical Analysis Plan Version 2.0: Randomized Phase 3 Trial of Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer: ENZAMET. Stand: 15.02.2019. 2019. (76)

3. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). SUPPLEMENTARY STATISTICAL ANALYSIS PLAN Version 1.0: Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET. Stand: 01.03.2019. 2019. (77)

Studienregistereinträge:

4. 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/ct2/show/NCT02446405 [Zugriff: 01.04.2021]. 2018. (51)

5. 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/trial/2014-003190-42/IE [Zugriff: 01.04.2021]. 0000. (52)

6. 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: 29.04.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003190-42-GB [Zugriff: 01.04.2021]. 2020. (53)

7. 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 [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003190-42-IE [Zugriff: 01.04.2021]. 2019. (54)

8. NHMRC Clinical Trials Centre (CTC), University of Sydney. ICTRP: ACTRN12614000110684. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET [online]. Stand: 10.02.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000110684 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020. (55)

Post-hoc Datenanalysen:

9. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten für den Vergleich von Enzalutamid gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 29.06.2020. 2020. (57)

10. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 07.02.2020. 2020. (58)

11. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 07.02.2020. 2020. (59)

12. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 24.02.2020. 2020. (61)

13. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 28.02.2020. 2020. (62)

14. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Einzelkomponenten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 24.04.2020. 2020. (63)

15. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Einzelkomponenten zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 24.04.2020. 2020. (65)

16. Astellas Pharma. Ergänzende post-hoc Analysen zur Mortalität und Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 01.02.2021. 2021. (64)

17. Astellas Pharma. Ergänzende Kaplan-Meier-Kurven zur Mortalität und Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 01.02.2021. 2021. (66)

18. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 24.04.2020. 2020. (67)

19. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven + Grafische Darstellungen zum Verlauf) zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 19.03.2020. 2020. (68)

20. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 24.04.2020. 2020. (70)

21. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 20.02.2020. (72)

22. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten (AESI) zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 20.02.2020. 2020. (71)

23. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten (Expositionszeit-adjustierte Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 07.07.2020. 2020. (69)

24. Astellas Pharma. Post-hoc Sensitivitätsanalyse zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 13.01.2021. 2021. (74)

25. Astellas Pharma. Post-hoc Sensitivitätsanalyse (Kaplan-Meier Kurven) zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 01.02.2021. 2021. (75)

26. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit (Inzidenzen) zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 29.06.2020. 2020. (73)

Publikation:

27. Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N. et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2019; 381(2): 121-131. (20)

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 Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-158: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ARCHES (9785-CL-0335)	ja	ja	laufend	Beginn: 07.03.2016 *Data Cut-Off:* 14.10.2018 90-Tage *Safety*-Update EMA: 31.01.2019[a] Voraussichtliches Ende: Mai 2021	1. Enzalutamid 160 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT 2. Placebo + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT
China ARCHES (9785-CL-0336)	nein	ja	laufend	Beginn: 02.09.2019 Voraussichtliches Ende: September 2023 (bisher keine Ergebnisse)	1. Enzalutamid 160 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT 2. Placebo + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT
ENZAMET (ANZUP 1304)	ja	nein	laufend	Beginn: 31.03.2014 Data *Cut-Off*: 28.02.2019 90-Tage *Safety*-Update EMA: 29.05.2019[a] Voraussichtliches Ende: Dezember 2020	1. Enzalutamid 160 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT 2. Bicalutamid 50 mg (täglich) oder Nilutamid 150 mg (täglich) oder Flutamid 250 mg (3 x täglich) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT Allen Patienten war eine begleitende Behandlung von sechs Zyklen Docetaxel (75 mg/m2) erlaubt, wenn dies vor Randomisierung entschieden wurde.
2013-083 (NCT02058706)	nein	nein[b]	laufend	Beginn: Mai 2014 Voraussichtliches Ende gemäß clinicaltrials.gov: Dezember 2021	1. Enzalutamid 160 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT oder Orchiektomie 2. Bicalutamid 50 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT oder Orchiektomie

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
a: Der Datenschnitt zum 90-Tage Safety-Update findet im vorliegenden Dossier keine Berücksichtigung, da der Datenschnitt sehr nah am 1. Datenschnitt liegt und demnach keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bringt. Zu dieser Schlussfolgerung kommt ebenso die EMA im Rahmen des Assessment Reports („*No major differences were observed in the safety profile of enzalutamide plus ADT compared to previous data submitted, apart from a slight increase in the incidence of several TEAEs. However, this is not unexpected since updated data add only 3 months of additional follow-up.*"). (50) Daher erfolgt die gemeinsame Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zu Enzaluamid zum Datenschnitt vom 14.10.2018 (ARCHES) bzw. 28.02.2019 (ENZAMET), bei dem Ergebnisse zu allen Endpunkten vorliegen. b: Bei der Studie 2013-083 handelt es sich um eine Investigator-sponsored Research (ISR)-Studie. Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EMA: *European Medicines Agency*					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-158 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 4-158 geben den Stand zum 01.04.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-158 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-159: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
China ARCHES (9785-CL-0336)	E6 (Einschlusskriterium Vollpublikation verfügbar nicht erfüllt; es liegen noch keine Ergebnisse vor)
2013-083 (NCT02058706)	E2 (Einschlusskriterium Patientenpopulation nicht erfüllt[a])
a: Patienten durften für den Einschluss in die Studie nicht geeignet für eine Docetaxel-Behandlung sein oder mussten eine Docetaxel-Behandlung abgelehnt oder eine niedrige Tumorlast haben	

4.3.2.1.1.2 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.

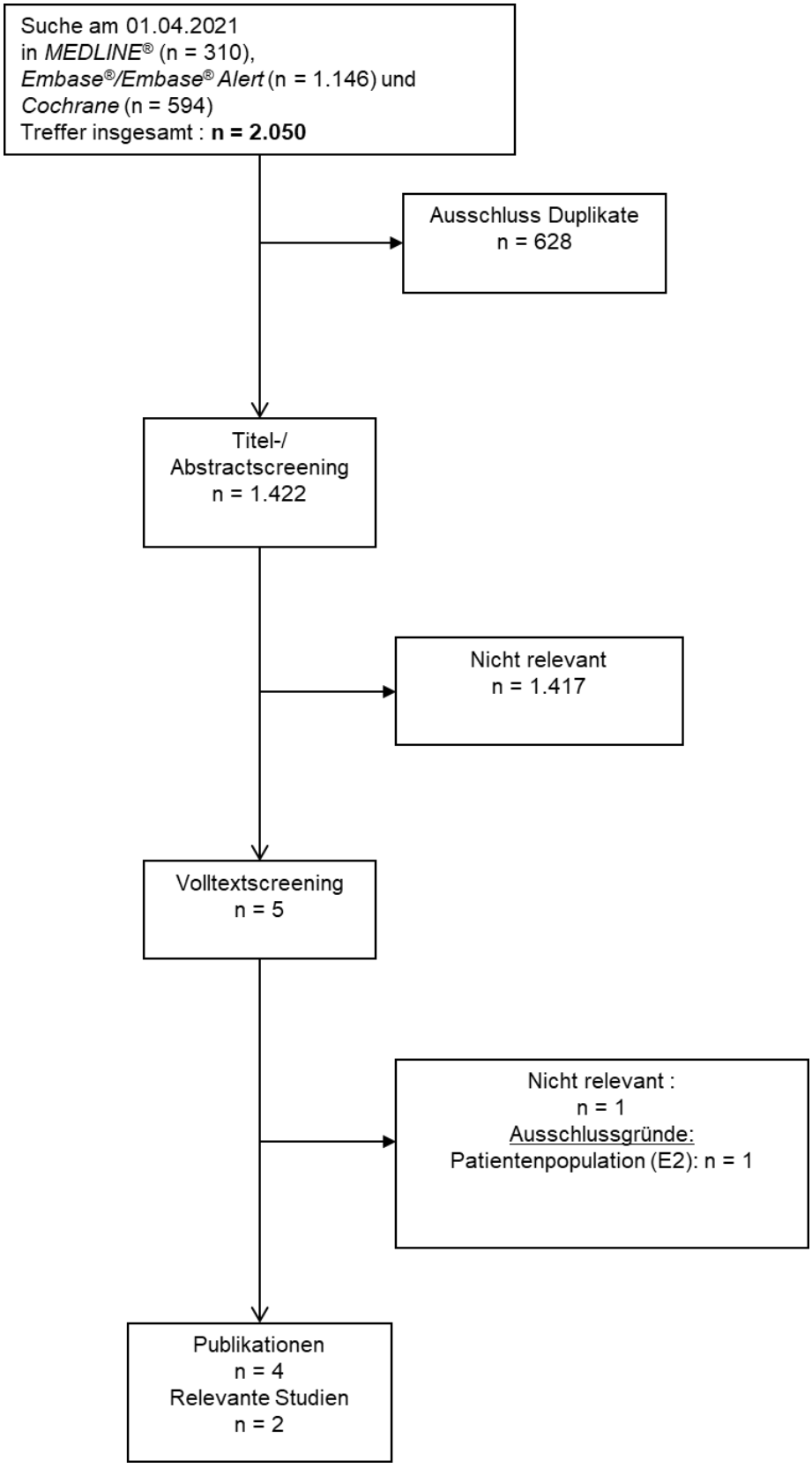


Abbildung 123: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Enzalutamid – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im indirekten Vergleich

Suche nach RCT zu Enzalutamid im indirekten Vergleich

Die systematische Suche in den bibliographischen Datenbanken (Cochrane Library, MEDLINE®, Embase®/Embase®Alert) am 01.04.2021 ergab 2.050 relevante Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (628) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (1.417), wurden insgesamt 5 Publikationen im Volltext gesichtet. Hiervon wurde eine Publikation ausgeschlossen, da sie das Einschlusskriterium E2 (Patientenpopulation) verletzte. Somit liegen vier relevante Publikationen, zugehörig zu zwei Studien, vor.

Studie ARCHES

Armstrong, A. J., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., Holzbeierlein, J., Villers, A. et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019: Jco190079 (19)

Armstrong, A. J., Shore, N. D., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., Holzbeierlein, J. et al. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. The Journal of urology 2020: 101097JU0000000000001568. (78)

Stenzl, A., Dunshee, C., De Giorgi, U., Alekseev, B., Iguchi, T. et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. European urology 2020; 78(4): 603-614. (79)

Studie ENZAMET

Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N. et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2019; 381(2): 121-131. (20)

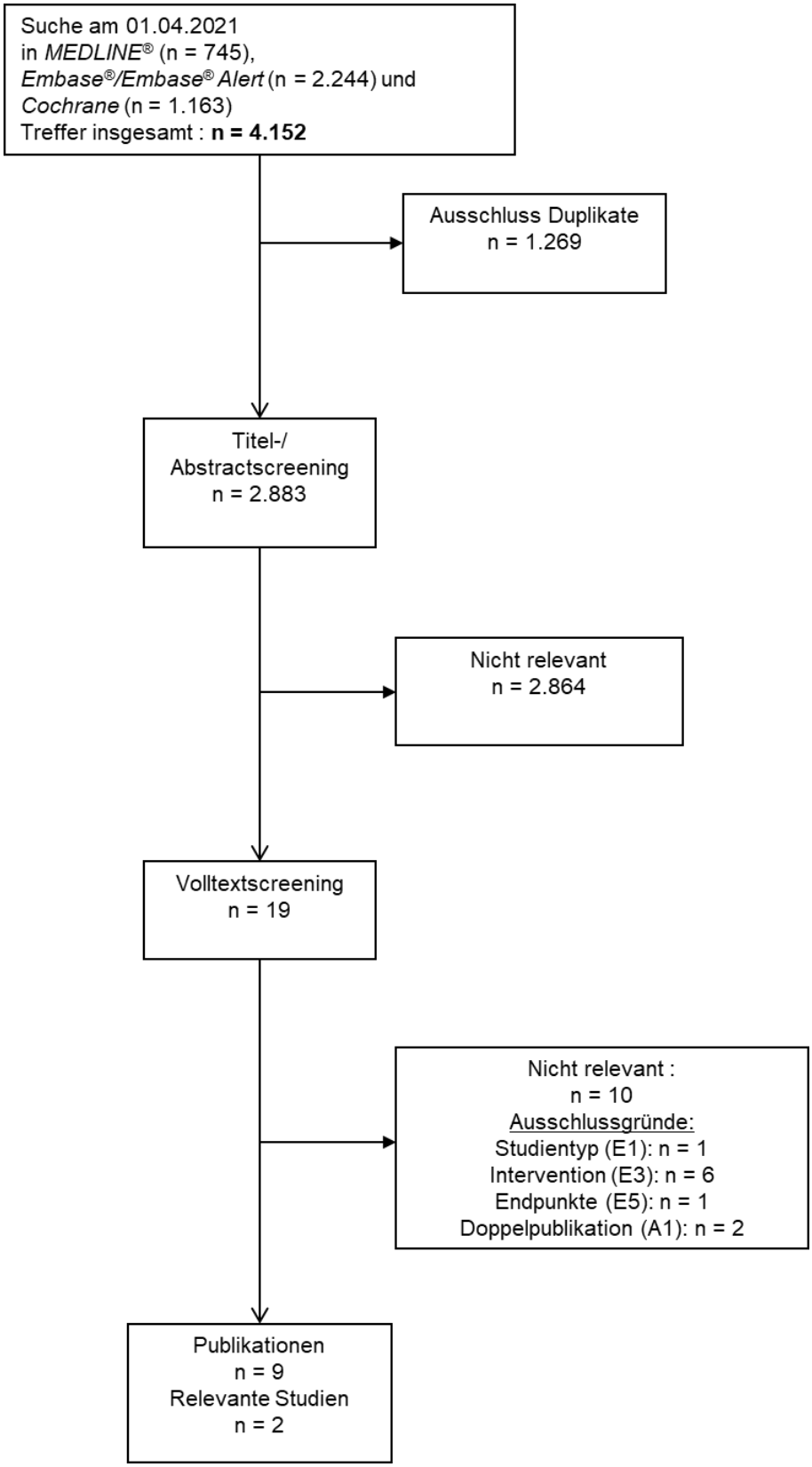


Abbildung 124: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Docetaxel – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im indirekten Vergleich

Suche nach RCT zu Docetaxel im indirekten Vergleich

Die systematische Suche in den bibliographischen Datenbanken (Cochrane Library, MEDLINE®, Embase®/Embase®Alert) am 01.04.2021 ergab 4.152 relevante Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (1.269) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (2.864), wurden insgesamt 19 Publikationen im Volltext gesichtet. Hiervon wurden zehn Publikationen nach Volltextsichtung ausgeschlossen, da z. B. die Intervention (E3) nicht der Zulassungsdosierung entsprach oder es sich um eine Doppelpublikation (A1) handelte. Somit liegen neun relevante Publikationen, zugehörig zu zwei Studie, vor.

CHAARTED

Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. The New England journal of medicine 2015; 373(8): 737-46. (10)

Kyriakopoulos, C. E., Chen, Y.-H., Carducci, M. A., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(11): 1080-1087. (13)

Morgans, A. K., Chen, Y.-H., Sweeney, C. J., Jarrard, D. F., Plimack, E. R. et al. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(11): 1088-1095. (80)

Harshman, L. C., Chen, Y.-H., Liu, G., Carducci, M. A., Jarrard, D. et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(4): 376-382. (81)

STAMPEDE (M1)

James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P. et al. Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A multi-arm, multistage randomized controlled trial. BJU International 2009; 103(4): 464-469. (82)

James, N. D., Spears, M. R., Clarke, N. W., Dearnaley, D. P., De Bono, J. S. et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). European urology 2015; 67(6): 1028-1038. (83)

James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. The Lancet 2016; 387(10024): 1163-1177. (9)

Clarke, N. W., Ali, A., Ingleby, F. C., Hoyle, A., Amos, C. L. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2019; 30(12): 1992-2003. (14)

Clarke, N. W., Ali, A., Ingleby, F. C., Hoyle, A., Amos, C. L. et al. Corrigendum to Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial: Ann Oncol 2019; 30: 1992-2003. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2020; 31(3): 442. (84)

4.3.2.1.1.3 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 4-17) 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 4-160: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach Enzalutamid

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
ARCHES (9785-CL-0335)	**ClinicalTrials.gov:** NCT02677896 (85) **EU Clinical Trials Register:** 2015-003869-28 (86) **ICTRP Search Portal:** DRKS00010483 (87) EUCTR: 2015-003869-28-NL (88) **AMIce:** EUCTR2015-003869-28 (89)	ja	ja (19, 78, 79)	laufend
China ARCHES (9785-CL-0336)	**ClinicalTrials.gov:** NCT04076059 (90) **ICTRP Search Portal:** NCT04076059 (91)	ja	nein	laufend
ENZAMET (ANZUP 1304)	**ClinicalTrials.gov:** NCT02446405 (51) **EU Clinical Trials Register:** 2014-003190-42 (52) **ICTRP Search Portal:** EUCTR2014-003190-42-GB (53) EUCTR2014-003190-42-IE (54) ACTRN12614000110684 (55)	ja	ja (20)	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-160 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 4-160 geben den Stand zum 01.04.2021 wieder.

Tabelle 4-161: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach Docetaxel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)**
STAMPEDE	**ClinicalTrials.gov:** NCT00268476 (92) **EU Clinical Trials Register:** 2004-000193-31 (93) **ICTRP Search Portal:** ISRCTN78818544 (94)	nein	ja (9, 14, 82-84)	laufend (Ergebnisse liegen vor)
CHAARTED	**ClinicalTrials.gov:** NCT00309985 (95) **ICTRP Search Portal:** NCT00309985 (96)	nein	ja (10, 13, 80, 81)	laufend (Ergebnisse liegen vor)
GOUP-01/04	**ClinicalTrials.gov:** NCT00796458 (97) **EU Clinical Trials Register:** 2004-003495-11 (98)	nein	nein	unbekannt (Ergebnisse liegen nicht vor)

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die Studie GETUG-AFU 15 wurde als zulassungsbegründende Studie zu Docetaxel innerhalb der systematischen bibliographischen Recherchen (8) sowie Studienregisterrecherchen (99) nach RCT für indirekte Vergleiche identifiziert. Da die Behandlungsdauer von Docetaxel über 9 Zyklen in der Studie GETUG-AFU 15 nicht der zugelassenen Dosierung von 6 Zyklen Docetaxel entspricht (2), wurde die Studie GETUG-AFU 15 nicht in die Nutzenbewertung einbezogen (siehe Anhang 4-C und Anhang 4-D).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-161 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 4-161 geben den Stand zum 01.04.2021 wieder.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website 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 4-17) 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 4-162: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
ARCHES	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	ja	ja
China ARCHES	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	nein	ja
ENZAMET	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	ja	ja
STAMPEDE	**Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC); Vorgangsnummer 2017-12-15-D-337):** Modul 4 A (100) Nutzenbewertung des IQWiG (101) Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG (102)	nein	ja	ja

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss (30) G-BA Beschluss (40) Zusammenfassende Dokumentation (103) Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII (104) **Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC); Vorgangsnummer 2020-03-01-D-532):** Modul 4 A zu (105) Nutzenbewertung des IQWiG (60) Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG (106) Tragende Gründe zum G-BA Beschluss (107) G-BA Beschluss (108)			
CHAARTED	**Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC); Vorgangsnummer 2020-03-01-D-532):** Modul 4 A zu (105) Nutzenbewertung des IQWiG (60) Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG (106) Tragende Gründe zum G-BA Beschluss (107)	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-162 *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 4-162 geben den Stand zum 01.04.2021 wieder.

4.3.2.1.1.5 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 4-163: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Zulassungsstudie, placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ARCHES[d] (9785-CL-0335)	ja	ja	nein	ja (109)	**ClinicalTrials.gov:** NCT02677896 (85) **EU Clinical Trials Register:** 2015-003869-28 (86) **ICTRP Search Portal:** DRKS00010483 (87) EUCTR: 2015-003869-28-NL (88) **AMIce:** EUCTR2015-003869-28 (89)	ja (19, 78, 79)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ENZAMET (ANZUP 1304)	ja	nein	ja	ja (56)	**ClinicalTrials.gov** NCT02446405 (51) **EU Clinical Trials Register:** 2014-003190-42 (52) **ICTRP Search Portal:** EUCTR2014-003190-42-GB (53) EUCTR2014-003190-42-IE (54) ACTRN12614000110684 (55)	ja (20)
STAMPEDE	nein	nein	ja	nein	**ClinicalTrials.gov** NCT00268476 (92) **EU Clinical Trials Register:** 2004-000193-31 (93) **ICTRP Search Portal:** ISRCTN78818544 (94)	(9, 14, 82-84)
CHAARTED	nein	nein	ja	nein	**ClinicalTrials.gov** NCT00309985 (95) **ICTRP Search Portal:** NCT00309985 (96)	(10, 13, 80, 81)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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 4.3.2.1.4 (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: Verabreichung der konventionellen ADT neben der Placebo-Gabe

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.***

4.3.2.1.2.1 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 4-164: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

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**
ARCHES (85, 109)	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, multinational, Phase III	Erwachsene Männer mit mHSPC <u>Hier im speziellen:</u> Erwachsene Männer mit mHSPC (mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn)	Insgesamt wurden 1.150 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. 1. Enzalutamid + ADT (N = 574); 2. Placebo + ADT (N = 576) <u>Hier im speziellen:</u> 1. Enzalutamid + ADT (N = 536); 2. Placebo + ADT (N = 531)	03/2016 – laufend (geplant 05/2021 [gemäß clinicaltrials.gov]) Randomisierung in die Studie: 21.03.2016 – 14.10.2018 *Data Cut-off*: 14.10.2018 90 Tage EMA *Safety-Update*: 31.01.2019[a] *Screening:* Woche -4 bis -1 (28 Tage). *Behandlung:* Die Studienmedikation wurde bis zum Auftreten von intolerablen UE, von Anfällen (bis hin zu Hirnmetastasen und Schlaganfällen), eines bestätigten Ereignisses eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES), radiographischer Krankheitsprogression, Beginn eines neuen Studienmedikamentes, einer neuen Therapie gegen das Prostatakarzinom, Abbruch der ADT mit einem Testosteronwert im nichtkastrierten Bereich (> 50 ng/dL), *non-Compliance*, *Lost to Follow-up* oder bis zum Abbruch auf Wunsch der Patienten, fortgesetzt. Die Sicherheits- oder Langzeitnachbeobachtung wurde abgebrochen, falls der Patient *Lost to Follow-up* war und nicht mehr lokalisiert werden konnte, bei Tod, bei Widerruf der	09.03.2016 – laufend Die Studie wurde an insgesamt 204 Studien-zentren weltweit in 24 Ländern, welche in Nord- und Südamerika, Europa, der Asien-Pazifik-Region und Israel liegen, durchgeführt.	**Primärer Endpunkt:** Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS; basierend auf dem *Independent Central Review* [ICR]) **Sekundäre Endpunkte:** • Gesamtüberleben (OS) • Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE) • Zeit bis zur Kastrations-resistenz • Symptomatik/ gesundheits-bezogenene Lebensqualität o 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**
				Einwilligung seitens des Patienten, nach finaler Analyse des Gesamtüberlebens oder bei Beendigung der Studie durch den Sponsor. *Sicherheits-Nachbeobachtung:* Ungefähr 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem was zuerst eintrat, erfolgte eine Sicherheitsnachbeobachtung. *Langzeitnachbeobachtung (alle 12 Wochen ± 7 Tage)*: Die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete die Überwachung des Überlebensstatus, einer neuen antineoplastischen Therapie und SSE. Die Visiten konnten telefonisch erfolgen. Patienten ohne rPFS-Ereignis wurden hinsichtlich einer radiographischen Progression untersucht bis diese vom unabhängigen Review-Komitee bestätigt wurde oder die Anzahl der notwendigen rPFS-Ereignisse erreicht war. Bei Visiten, die in der Klinik stattfanden, wurde ebenso die Lebensqualität erhoben.		○ FACT-P ○ EQ-5D-5L ○ Zeit bis zur Verschlechterung der Harnsymptome anhand des EORTC QLQ-PR25 • Zeit zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Zeit bis zur PSA-Progression • Rate an Patienten mit nicht nachweisbarem PSA-Wert (< 0,2 ng/ml) • Objektive Ansprechrate • Schmerz mittels BPI-SF • 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**
ENZAMET (51, 56)	RCT, *Open-Label,* multinational, Phase III	Erwachsene Männer mit mHSPC <u>Hier im speziellen:</u> Erwachsene Männer mit mHSPC, die keine begleitende Behandlung mit Docetaxel erhalten haben	Insgesamt wurden 1.125 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. 1. Enzalutamid + ADT (N = 563); 2. NSAA + ADT (N = 562) <u>Hier im speziellen:</u> 1. Enzalutamid + ADT (N = 309; mITT); 2. NSAA + ADT (N = 313; mITT)	03/2014 – laufend (geplant 12/2020 [gemäß clinicaltrials.gov]) Randomisierung in die Studie: 31.03.2014 – 24.03.2017 *Data Cut-off*: 28.02.2019 90 Tage EMA *Safety-Update*: 29.05.2019[a] *Screening:* Woche -4 bis -1 (28 Tage). *Behandlung:* Die Studienmedikation wurde bis zur klinischen Progression der Erkrankung, Hinauszögerung der Hormontherapie über mehr als 30 Tage aufgrund von behandlungsbedingten UE, bis zur Entscheidung des Prüfarztes, dass die Fortsetzung der Behandlung nicht im besten Interesse des Patienten ist, bis zum Auftreten von UE während der Studie, welche den Patienten bei Fortführung der Studienmedikation einem Risiko aussetzen würden (z. B. Anfälle oder Lebertoxizität unter der Enzalutamid-Behandlung) oder bis zur Ablehnung der weiteren Studien-behandlung oder Rückzug der Einwilligung durch den Patienten, fortgesetzt. Weiterhin sollte die Behandlung mit Enzalutamid abgebrochen werden, wenn eine verbotene Begleitmedikation notwendig wurde oder eine Nichteinhaltung des Protokolls	31.03.2014 – laufend Die Studie wird an insgesamt 79 Studienzentren weltweit in 6 Ländern, welche in Australien (645, 57,3 %), Neuseeland (39, 3,5 %), Kanada (204, 18,1 %), Irland (82, 7,3 %), Großbritannien (113, 10 %) und in den Vereinigten Staaten (42, 3,7 %) liegen, durchgeführt.	**Primärer Endpunkt:** Gesamtüberleben (OS) **Sekundäre Endpunkte:** • PSA-progressionsfreies Überleben (PSA-PFS; *Prostate Cancer Working Group 2* [PCWG2]-Kriterien) • Klinisches progressionsfreies Überleben (erhoben anhand von Bildgebung, Symptomen, klinischen Zeichen) • Symptomatik/ gesundheits-bezogene Lebensqualität ○ EORTC QLQ-C30 ○ 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**
				erfolgte (z. B. wiederholte Nichteinhaltung der geplanten Bewertungszeitpunkte). *Sicherheitsnachbeobachtung:* UE und SUE sollten ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Sicherheitsnachbeobachtung (30–42 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation) gesammelt und festgehalten werden. Weiterhin war eine Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen ± 2 Wochen vorgesehen, um den Patientenstatus sowie die nachfolgende Therapie gegen das Prostatakarzinom zu erfassen.		○ EQ-5D-5L • Sicherheit
STAMPEDE Arm C versus Arm A (9, 92)	RCT, mehrstufig, mehrarmig, multizentrisch, Phase II-III	Erwachsene Patienten mit neu-diagnostiziertem, metastasiertem, lymphknoten-positivem oder lokal fortgeschrittenem (mit Hochrisiko-konstellation) hormonsensitivem Prostata-	Insgesamt wurden 1.776 Patienten im Verhältnis 2:1 in die relevanten Studienarme C und A randomisiert. 1. Docetaxel + ADT (N =592) 2. ADT (N = 1.184)	10/2005 – laufend (geplant bis 09/2024 [gemäß clinicaltrials.gov]) Randomisierung in die Studie: 05.10.2005 – 31.03.2013 *Interimsanalyse:* 04.03.2015 *Data Cut-off für das OS*: 07.2018 *Screening*-Phase: Innerhalb von 35 Tagen vor Randomisierung *Behandlung:* In der ereignisgesteuerten Studie STAMPEDE waren ungefähr 400 Todesfälle im ADT-Arm notwendig,	05.10.2005 – laufend (geplant bis 09.2024) 116 Zentren, 111 im Vereinten Königreich (UK), 5 in der Schweiz	**Primäre Endpunkte:** • Gesamtüberleben (OS) (Effektivitätsphase IV) *Intermediäre primäre Endpunkte:* • Überleben ohne Therapieversagen (FFS) (Effektivitäts-phase I-III) • 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**
		karzinom. Zudem wurden Patienten berücksichtigt, die bereits eine Vorbehandlung mit einer Radiotherapie oder Operation hatten und Anzeichen einer Progression in ein lokal fort-geschrittenes oder metastasiertes Stadium aufwiesen.	<u>Für das Dossier relevante M1-Population:</u> 1. Docetaxel + ADT (N = 362) 2. ADT (N = 724)	um beim primären Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ eine *Power* von 90 % sowie ein *Hazard Ratio* von 0,75 zu erzielen. Die Behandlung wurde bis zur Progression fortgeführt definiert als Kombination aus PSA-Progression, radiologischer Progression (Auftreten einer neuen Metastase oder Progression einer existierenden Metastase) und klinischer Progression (neue, krebsbezogene Symptome). *Nachbeobachtung:* Unerwünschte Ereignisse wurden bis zu 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.		(Pilotphase) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • OS (Effektivitäts-phase I-III) • Überleben ohne Therapieversagen (FFS) • Progressionsfreies Überleben • Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis • Biochemisches versagen • Prostatakarzinom-spezifisches Überleben • Gesundheits-bezogene Lebensqualität (EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30 und 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**
CHAARTED (10, 95, 110)	RCT, *Open-Label*, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Männer mit mHSPC	Insgesamt wurden 790 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. 1. Docetaxel + ADT (N = 397) 2. ADT (N = 393)	03/2016 – laufend (geplant: 12/2022 [gemäß clinicaltrials.gov]) Randomisierung in die Studie: 28.07.2006 – 21.11.2012 *Interimsanalyse:* 10.2013 *Data Cut-off für das OS*: 23.12.2013 *Data Cut-off* der übrigen Angaben*:* 23.12.2014 *Screening:* keine Angaben *Behandlungsdauer:* Docetaxel wurde über 6 Zyklen hinweg verabreicht. Die Behandlungen wurden ansonsten fortgeführt bis außergewöhnliche medizinische Umstände oder inakzeptable Toxizitäten eintraten oder die Patienten die Einwilligung zurückzogen. *Nachbeobachtung:* Alle Patienten werden bis zum Zeitpunkt des Nachweises einer hormonrefraktären Erkrankung nachbeobachtet. Nachfolgend wurden die Patienten hinsichtlich des Überlebens für bis zu 10 Jahre ab dem Zeitpunkt der Randomisierung verfolgt, welche weitere körperliche Untersuchungen, PSA-Messungen und die Erfassung von nachfolgenden Therapien erforderlich machte. Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, wurden	28.07.2006 – laufend (geplantes Ende: 12.2022) Die Studie wurde an 343 Studien-zentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt	**Primärer Endpunkt:** Gesamtüberleben (OS) **Sekundäre Endpunkte:** • Zeit bis zur klinischen Progression (radiographische oder symptoma-tische Verschlech-terung, die auf die Erkrankung zurückzuführen ist) • Zeit bis zur Entwicklung einer hormonrefraktären Erkrankung • Zeit bis zur serologischen Progression • Biochemisches Ansprechen nach 6 und 12 Monaten • Lebensqualität (FACT-P)

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**
				alle 3 Wochen während der Docetaxel-Verabreichung und danach alle 3 Monate bezüglich Zeit bis zur Progression sowie Gesamtüberleben nachbeobachtet. Patienten im Kontrollarm wurden alle 12 Wochen untersucht und erhielten nachfolgend bei Progression eine Chemotherapie gemäß Prüfarzt. Im Rahmen der Nachbeobachtungen wurden körperliche Untersuchungen, Erhebungen der Vitalzeichen, Erhebungen der Lebensqualität (FACT-P, FACT-Taxane, FACIT-F und BPI) und PSA-Messungen durchgeführt.		• PSA • Sicherheit

a: Der Datenschnitt zum 90-Tage *Safety-Update* findet im vorliegenden Dossier keine Berücksichtigung, da der Datenschnitt sehr nah am 1. Datenschnitt liegt und demnach keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bringt. Zu dieser Schlussfolgerung kommt ebenso die EMA im Rahmen des *Assessment Reports* („*No major differences were observed in the safety profile of enzalutamide plus ADT compared to previous data submitted, apart from a slight increase in the incidence of several TEAEs. However, this is not unexpected since updated data add only 3 months of additional follow-up.*“). (50) Daher erfolgt die gemeinsame Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zu Enzaluamid zum Datenschnitt vom 14.10.2018 (ARCHES) bzw. 28.02.2019 (ENZAMET), bei dem Ergebnisse zu allen Endpunkten vorliegen.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short-Form*; cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D-3L: *European Quality of Life Five-Domain Scale-Three-Level Scale;*EQ-5D-5L: *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale;* FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; FFS: Überleben ohne Therapieversagen (*Failure-free survival*); ICR: *Independent Central Review*; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; OS: Gesamtüberleben; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom; PSA: Prostataspezifisches Antigen; QoL: Lebensqualität (*Quality of Life*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; USA: *United States of America*

Tabelle 4-165: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
ARCHES (109)	Enzalutamid 160 mg pro Tag (4 Kapseln oder Tabletten je 40 mg) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (definiert als operative Kastration [bilaterale Orchiektomie] oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga)	Placebo (4 Kapseln oder Tabletten täglich) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (definiert als operative Kastration [bilaterale Orchiektomie] oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga)	**Vorbehandlung und Begleitmedikation** Alle Medikationen, die innerhalb von 28 Tagen vor der *Screening*-Visite und bis zur Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikamentes eingenommen wurden, wurden im *Case Report Form* (CRF) als Medikamente zur Vortherapie festgehalten. Begleitmedikationen wurden ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur finalen *Follow-up*-Visite dokumentiert. *Erforderliche Begleittherapie* Alle Patienten mussten eine ADT als Basistherapie erhalten, entweder eine bilaterale Orchiektomie oder einen LHRH-Agonisten oder -Antagonisten, der gemäß Versorgungsstandard während der Studie beibehalten werden sollte. Ein LHRH-Agonist oder -Antagonist wurde aus dem Lagerbestand des Studienzentrums bereitgestellt und gemäß den Verschreibungsinformationen verabreicht. *Verbotene Begleittherapie* Eine Liste der ausgeschlossenen Begleitmedikamente enthält das Studienprotokoll. Die folgenden Medikamente waren innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 und während der Studienbehandlung verboten: • 5-α-Reduktasehemmer (Finasterid, Dutasterid); • Östrogene; • Cyproteronacetat; • Biologika oder andere Wirkstoffe mit anti-tumoraler-Wirkung gegen das Prostatakarzinom (mit der Ausnahme der im Ausschlusskriterium 1) genannten Therapien; • Systemische Glukokortikoide, die für die Behandlung eines Prostatakarzinoms beabsichtigt sind, und mehr als dem äquivalent von 10 mg Prednison pro Tag entsprechen; • Pflanzliche Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie gegen Prostatakrebs wirken und / oder bekanntermaßen den PSA-Wert reduzieren (z. B.

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			Sägepalme); • Androgene (z. B. Testosteron, Dihydroepiandrosteron); • Prüfsubstanzen. Darüber hinaus waren Bisphosphonate und Denosumab verboten, sofern nicht eine Stabilisierung der Dosierung bis 2 Wochen vor der Randomisierung erfolgte und die Dosis während der gesamten Studienbehandlung – in Abhängigkeit der Toleranz - konstant gehalten wurde oder die Wirkstoffe aufgrund der Diagnose einer Osteoporose verabreicht wurden. *Wechselwirkung mit Enzalutamid* Es besteht die Möglichkeit, dass Enzalutamid die Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln beeinflusst oder andere Arzneimittel, die Exposition gegenüber Enzalutamid beeinflussen: • Starke CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) sollten vermieden werden. Wenn der Patient zusätzlich einen starken CYP2C8-Inhibitor erhalten sollte, sollte die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg einmal täglich reduziert werden. Wenn die gleichzeitige Verabreichung des starken Inhibitors abgebrochen wurde, sollte die zuvor verwendete Dosis von Enzalutamid wiederaufgenommen werden, welche vor Initiierung des starken CYP2C8-Inhibitors verabreicht wurde. • Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin) oder moderate CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcilin, Johanniskraut) sollten nach Möglichkeit vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Enzalutamid bei gleichzeitiger Verabreichung reduzieren könnten. Die Auswahl eines Begleitmedikaments mit keinem oder einem minimalen CYP3A4-Induktionspotenzial wurde empfohlen. • Enzalutamid ist ein starker Induktor von CYP3A4 und ein mäßiger Induktor von CYP2C9 und CYP2C19. Arzneimittel mit einem engen therapeutischen Fenster, welches Substrate von CYP3A4 (z. B. Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus), CYP2C9 (z. B. Phenytoin, Warfarin) oder CYP2C19 oder UGT1A1 (z. B. S-Mephenytoin) sind, sollten möglichst vermieden werden,

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			da Enzalutamid ihre Exposition verringern könnte. • Wenn die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid und Warfarin nicht vermieden werden konnte, sollte zusätzlich eine Überwachung der *International Normalized Ratio* (INR) erfolgen. • Enzalutamid ist ein Inhibitor des humanen P-Glykoproteins (P-gp) und kann die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die P-gp-Substrate sind. Die gleichzeitige Einnahme von P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Colchicin, Dabigatranetexilat) mit einem engen therapeutischen Fenster, musste daher mit Vorsicht geschehen. *Zulässige Begleittherapie* Die folgenden Behandlungen waren während der Studie erlaubt (und erforderten keinen Abbruch der Studienmedikation), einschließlich, aber nicht beschränkt auf: • Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren je nach Versorgungsstandard und institutionellen Leitlinien; • Steroid-Gebrauch (für andere Indikationen als das Prostatakarzinom) entsprechend Versorgungsstandard; • Schmerztherapie nach Versorgungsstandard und institutionellen Leitlinien; • Palliative Strahlentherapie einschließlich externer Strahlentherapie oder systemischer Strahlentherapie mit Radionukliden (z. B. Samarium oder Strontium); • Impfstofftherapie, die eine vorherige Marktzulassung hat und nicht zur Behandlung des Prostatakarzinoms bestimmt ist; • Palliative chirurgische Eingriffe zur Behandlung von skelettbezogenen Ereignissen (zulässig waren Ausnahmen, wie in Ausschlusskriterium 1 der zugehörigen CONSORT-Tabelle in Anhang 4-E beschrieben). Hormontherapien zur Behandlung von Komplikationen, welche durch die Behandlung mit LHRH-Analoga (z. B. Hitzewallungen) hervorgerufen werden, waren mit Genehmigung des medizinischen Monitors erlaubt. Darüber hinaus war die Gabe von Flutamid, Bicalutamid oder Nilutamid erlaubt, wenn diese gleichzeitig mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten gegeben wurden, um einen Schub zu verhindern.

Studie	**Intervention**	**Vergleichsgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ENZAMET (56)	Enzalutamid 160 mg pro Tag (4 Kapseln je 40 mg) Die Dosis von Enzalutamid konnte gemäß Entscheidung des Prüfarztes auf 120 mg/Tag im Falle von chronischen Langzeit UEs von Grad 2 (z. B. Fatigue oder kognitiver Beeinträchtigung) reduziert werden. + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (definiert als operative Kastration [bilaterale Orchiektomie] oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga) <u>Begleitender Einsatz von Docetaxel</u> Der begleitende Einsatz von Docetaxel war für die Patienten im Enzalutamid-Arm **nicht** von Relevanz.	Nichtsteroidales Antiandrogen (NSAA) z. B. Bicalutamid (50 mg täglich), Nilutamid (150 mg täglich) oder Flutamid (250 mg dreimal täglich) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (definiert als operative Kastration [bilaterale Orchiektomie] oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga) + <u>Begleitender Einsatz von Docetaxel</u> Der begleitende Einsatz von Docetaxel war für die Patienten im Kontrollarm **nicht** von Relevanz	siehe Tabelle 4-23

Studie	**Intervention**	**Vergleichsgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
STAMPEDE (9, 111)	Docetaxel (75 mg/m² intravenös, am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus, über 6 Zyklen hinweg) Die Dosis von Docetaxel durfte maximal zweimal [auf 60 mg/m² und 45 mg/m²] reduziert werden. Eine Dosis Re-eskalation war nicht erforderlich. <u>Prämedikation</u> Vor der Docetaxel-Infusion erhielten die Patienten eine gängige Prämedikation (8 mg Dexamethason zweimal täglich für zwei Tage, beginnend am Vorabend der Chemotherapie) <u>Kortikosteroidtherapie</u> täglich 10 mg (2 x 5 mg) Prednisolon. + LHRH-Agonist oder -Antagonist oder chirurgische Kastration durch bilaterale Orchiektomie	LHRH-Agonist oder -Antagonist oder chirurgische Kastration durch bilaterale Orchiektomie	Den Patienten im Docetaxel-Behandlungsarm sollte ein prophylaktisches anti-emetisches Behandlungsregime verabreicht werden. Dieses war wie folgt vorgesehen: • 30 Minuten vor Verabreichung von Docetaxel: o Granisetron 3 mg, intravenös o Dexamethason 8 mg, intravenös • gefolgt von: o Granisetron 1 mg oral am morgen nach der Docetaxel-Verabreichung Domperidon 20 mg oral viermal täglich, wie benötigt

Studie	**Intervention**	**Vergleichsgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
CHAARTED (10, 110)	Docetaxel (75 mg/m² intravenös, am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus, über 6 Zyklen hinweg) Die Dosis von Docetaxel durfte maximal zweimal [auf 65 mg/m² und 55 mg/m²] reduziert werden. Prämedikation: Dexamethason (oral, 8 mg, jeweils 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Verabreichung von Docetaxel); die tägliche Gabe von Prednison war nicht notwendig + ADT (medikamentöse Kastration mittels LHRH-Analoga oder chirurgische Kastration) Nach Ermessen des Prüfarztes konnte die ADT auch mit einer maximalen Androgenblockade kombiniert werden; Dosisanpassungen der ADT waren nicht erlaubt.	ADT (medikamentöse Kastration mittels LHRH-Analoga oder chirurgische Kastration) Nach Ermessen des Prüfarztes konnte die ADT auch mit einer maximalen Androgenblockade kombiniert werden; Dosisanpassungen der ADT waren nicht erlaubt.	*Begleittherapie* Die Patienten erhielten jeden Abend eine begleitende Gabe von Calciumkarbonat, in einer Dosis von mindestens 500 mg oral pro Tag. Calcium sollte am besten zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Patienten wurden weiterhin gleichzeitig mit Vitamin D behandelt, indem ein Multivitamin, das mindestens 400 IE Vitamin D enthielt, verabreicht wurde.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CYP: Cytochrom; CRF: *Case Report Form;* IE: Internationale Einheit; INR: *International Normalized Ratio*; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon; P-gp: P-Glykoprotein; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UGT: UDP-Glycosyltransferase

Tabelle 4-166: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für indirekte Vergleiche – Studie ARCHES (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	ADT
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)	N = 536	N = 531
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	69,5 (8,03) 70,0 46 92	69,4 (8,51) 70,0 42 92
Herkunft, n (%)	N = 536	N = 531
kaukasisch schwarz / afroamerikanisch asiatisch andere fehlend	437 (84,4) 7 (1,4) 72 (13,9) 2 (0,4) 18 (3,4)	423 (83,1) 8 (1,6) 75 (14,7) 3 (0,6) 22 (4,1)
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn, n (%)	N = 535	N = 531
Status 0 Status 1	421 (78,7) 114 (21,3)	405 (76,3) 126 (23,7)
Region, n (%)	N = 536	N = 531
Nordamerika Europa Rest der Welt	81 (15,1) 318 (59,3) 137 (25,6)	75 (14,1) 314 (59,1) 142 (26,7)
Gleason-Score bei Diagnose, n (%)	N = 521	N = 515
< 8 ≥ 8	150 (28,8) 371 (71,2)	165 (32,0) 350 (68,0)
Tumorlast, n (%)	N = 536	N = 531
niedrig hoch	194 (36,2) 342 (63,8)	175 (33,0) 356 (67,0)
Medizinische Vorgeschichte		
Vorherige Therapie mit Docetaxel, n (%)	N = 536	N = 531
keine 1 bis 5 Zyklen 6 Zyklen	445 (83,0) 11 (2,1) 80 (14,9)	438 (82,5) 10 (1,9) 83 (15,6)
Vorherige Therapie mit einer ADT, n (%)	N = 536	N = 531
keine ≤ 3 Monate > 3 Monate	39 (7,3) 390 (72,8) 107 (20,0)	55 (10,4) 369 (69,5) 107 (20,2)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	ADT
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Dauer der vorliegenden Prostatakarzinom-Erkrankung (Monate)	N = 534	N = 530
Mittelwert (SD)	17,23 (37,476)	19,62 (41,415)
Median	3,35	3,29
Minimum	0,3	0,4
Maximum	267,9	259,1
Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (Monate)	N = 525	N = 528
Mittelwert (SD)	3,39 (6,846)	3,81 (8,628)
Median	2,04	2,05
Minimum	0,2	0,0
Maximum	82,8	141,2
Lokalisation der Metastasierung, basierend auf ICR, n (%)	N = 536	N = 531
Knochen	268 (50,0)	245 (46,1)
Weichgewebe	51 (9,5)	45 (8,5)
Knochen und Weichgewebe	217 (40,5)	241 (45,4)
Gesamtzahl an Knochenmetastasen, basierend auf ICR, n (%)	N = 485	N = 486
eine	83 (17,1)	70 (14,4)
2 bis 4	151 (31,1)	142 (29,2)
5 bis 9	95 (19,6)	106 (21,8)
10 bis 19	111 (22,9)	114 (23,5)
≥ 20	20: 45 (9,3)	54 (11,1)
Vorherige Bestrahlung, n (%)	N = 536	N = 531
ja	86 (16,0)	86 (16,2)
nein	450 (84,0)	445 (83,8)
Bestrahlte Regionen, n (%)	N = 536	N = 531
Knochen	16 (3,0)	22 (4,1)
Lymphknoten	2 (0,4)	3 (0,6)
Prostata	58 (10,8)	51 (9,6)
Knochenmark	0 (0,0)	2 (0,4)
andere	16 (3,0)	25 (4,7)
Vorherige Operation, n (%)	N = 536	N = 531
ja	192 (35,8)	161 (30,3)
nein	344 (64,2)	370 (69,7)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	ADT
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Vorherige Operationen / Prozeduren, n (%)	N = 536	N = 531
radikale Prostatektomie	61 (11,4)	76 (14,3)
bilaterale Orchiektomie	44 (8,2)	27 (5,1)
transurethrale Resektion der Prostata	61 (11,4)	29 (5,5)
Kryoablation	1 (0,2)	2 (0,4)
Beckenlymphknoten-dissektion	11 (2,1)	12 (2,3)
Sonstiges	52 (9,7)	63 (11,9)
Quelle: (112)		
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ICR: *Independent Central Review*; mITT: Modifizierte ITT (*modified* ITT); n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)		

Tabelle 4-167: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für indirekte Vergleiche – Studie ENZAMET (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	NSAA + ADT
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)	N = 309	N = 313
Mittelwert (SD)	70,1 (8,03)	70,3 (7,95)
Median	70,0	71,0
Minimum	50	50
Maximum	90	95
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn, n (%)	N = 309	N = 313
Status 0	221 (71,5)	231 (73,8)
Status 1	83 (26,9)	77 (24,6)
Status 2	5 (1,6)	5 (1,6)
Region, n (%)	N = 309	N = 313
Nordamerika	61 (19,7)	68 (21,7)
Europa	43 (13,9)	46 (14,7)
Rest der Welt	205 (66,3)	199 (63,6)
Gleason Score bei Diagnose, n (%)	N = 309	N = 313
< 8	83 (42,6)	76 (39,0)
≥ 8	104 (53,3)	100 (51,3)
unbekannt	8 (4,1)	19 (9,7)
Tumorlast, n (%)	N = 309	N = 313
Niedrig	195 (63,1)	195 (62,3)
Hoch	114 (36,9)	118 (37,7)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	NSAA + ADT
Medizinische Vorgeschichte		
Vorherige Therapie mit einer ADT, n (%)	N = 309	N = 313
keine	267 (86,4)	289 (92,3)
≤ 3 Monate	4 (1,3)	3 (1,0)
> 3 Monate	38 (12,3)	21 (6,7)
Dauer der vorliegenden Prostatakarzinom-Erkrankung (Monate)	N = 303	N = 305
Mittelwert (SD)	33,93 (48,242)	27,15 (39,444)
Median	4,17	4,07
Minimum	0,1	0,2
Maximum	280,2	228,2
Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (Monate)	N = 307	N = 311
Mittelwert (SD)	3,32 (9,093)	3,65 (9,358)
Median	1,68	1,94
Minimum	0,0	0,1
Maximum	121,4	117,5
Lokalisation der Fernmetastase, basierend auf ICR, n (%)	N = 309	N = 311
Knochen	201 (85,5)	212 (83,1)
Weichteilgewebe	13 (5,5)	12 (4,7)
Knochen und Weichteilgewebe	21 (8,9)	31 (12,2)
fehlend[a]	74	58
Ort der Fernmetastase, basierend auf ICR, n (%; Mehrfachnennung möglich)	N = 309	N = 313
Knochen	222 (71,8)	243 (77,6)
Lunge	25 (8,1)	25 (8,0)
Pleura	2 (0,6)	3 (1,0)
Leber	5 (1,6)	6 (1,9)
Nebenniere	0 (0,0)	2 (0,6)
Sonstige	7 (2,3)	10 (3,2)
Gesamtzahl an Knochenmetastasen, n (%)	N = 309	N = 313
keine	87 (28,2)	70 (22,4)
1 bis 3	110 (35,6)	121 (38,7)
≥ 4	112 (36,2)	122 (39,0)
Vorherige Bestrahlung, n (%)	N = 309	N = 313
ja	115 (37,2)	96 (30,7)
nein	194 (62,8)	217 (69,3)
Vorherige Operation, n (%)	N = 309	N = 313
ja	267 (86,4)	261 (83,4)
nein	42 (13,6)	52 (16,6)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	NSAA + ADT
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Vorherige Operationen / Prozeduren, n (%; Mehrfachnennung möglich)	N = 309	N = 313
radikale Prostatektomie	89 (28,8)	84 (26,8)
bilaterale Orchiektomie	3 (1,0)	4 (1,3)
transurethrale Resektion der Prostata	38 (12,3)	45 (14,4)
Biopsie	191 (61,8)	176 (56,2)
Sonstiges	18 (5,8)	15 (4,8)
Quelle: (113) a: Prozentangaben enthalten nicht die Patienten mit fehlenden Informationen. Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ICR: *Independent Central Review*; mITT: Modifizierte ITT (*modified* ITT); n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)		

Tabelle 4-168: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für indirekte Vergleiche – Studie STAMPEDE (M1-Patienten der Studienarme C und A)

Patientencharakteristika	Docetaxel	ADT
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)	N = 362	N = 724
Median	65	65
Interquartilsabstand	60; 70	60; 71
Minimum; Maximum	nicht ausgewiesen	nicht ausgewiesen
n (%)	< 65: 168 (46,4) 65 – < 75: 162 (44,8) ≥ 75: 32 (8,8)	< 65: 320 (44,2) 65 – < 75: 320 (44,2) ≥ 75: 84 (11,6)
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn, n (%)	N = 362	N = 724
Status 0	270 (75)	521 (72)
Status 1 und 2	92 (25)	203 (28)
Gleason Score bei Diagnose, n (%)	N = 362	N =724
< 8	65 (18)	158 (22)
8–10	253 (70)	480 (66)
unbekannt	44 (12)	86 (12)
Tumorlast, n (%)	N = 362	N = 724
niedrig	124 (34)	238 (33)
hoch	148 (41)	320 (44)
unbekannt	90 (25)	166 (23)
PSA-Wert bei Randomisierung (ng/ml), n (%)	N = 362	N = 724
Median	97	102,5
Interquartilsabstand	40,5; 340	32,8; 354
Minimum; Maximum	nicht ausgewiesen	nicht ausgewiesen

Patientencharakteristika	Docetaxel	ADT
Medizinische Vorgeschichte		
Dauer der vorliegenden Prostatakarzinom-Erkrankung (Tage)	N = 362	N = 724
Median Interquartilsabstand Minimum; Maximum	1. 73 2. 55; 95 3. nicht ausgewiesen	1. 69 2. 49; 92 3. nicht ausgewiesen
Metastasenlokalisation, n (%)	N = 362	N = 724
Knochen Leber Lunge Lymphknoten ndere	307 (85) 6 (2) 13 (4) 102 (28) 25 (7)	634 (88) 15 (2) 33 (5) 221 (31) 46 (6)
Regionaler Lymphknotenstatus, n (%)	N = 362	N = 724
N0 N+ NX	118 (33) 211 (58) 33 (9)	242 (33) 416 (57) 66 (9)
Primäres Tumorstadium, n (%)	N = 362	N = 724
T0 T1 T2 T3 T4 TX	1 (< 1) 0 (0) 51 (14) 197 (54) 82 (23) 31 (9)	3 (< 1) 12 (2) 75 (10) 404 (56) 163 (23) 67 (9)

Quellen: (14, 105)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Tabelle 4-169: Charakterisierung der Studienpopulationen für indirekte Vergleiche – Studie CHAARTED (ITT-Population)

Patientencharakteristika	Docetaxel + ADT	ADT
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)	N = 397	N = 393
Median (Min–Max)	64 (36–88)	63 (39–91)
Rasse, n (%)	N = 397	N = 393
kaukasisch schwarz andere unbekannt	344 (86,6) 39 (9,8) 4 (1,0) 10 (2,5)	330 (84,0) 37 (9,4) 6 (1,5) 20 (5,1)
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn, n (%)	N = 397	N = 393
Status 0 Status 1 Status 2	277 (69,8) 114 (28,7) 6 (1,5)	272 (69,2) 115 (29,3) 6 (1,5)

Patientencharakteristika	Docetaxel + ADT	ADT
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)		
Gleason Score bei Diagnose, n (%)	N = 397	N = 393
4–6	21 (5,3)	21 (5,3)
7	96 (24,2)	83 (21,1)
8–10	241 (60,7)	243 (61,8)
unbekannt	39 (9,8)	46 (11,7)
Tumorlast n (%)	N = 397	N = 393
niedrig	134 (33,8)	143 (36,4)
hoch	263 (66,2)	250 (63,6)
PSA-Wert bei Beginn der ADT, (ng/ml)	N = 397	N = 393
Median (Min–Max)	50,9 (0,2–8.540,1)	52,1 (0,1–8.056,0)
Medizinische Vorgeschichte		
Vorherige Therapie gegen eine Prostatakarzinom-Erkrankung, n (%)	N = 397	N = 393
keine lokale Therapie	289 (72,8)	286 (72,8)
primäre Bestrahlung	27 (6,8)	33 (8,4)
Prostatektomie	81 (20,4)	73 (18,6)
fehlend	0 (0)	1 (0,3)
ADT im adjuvanten Stadium, n (%)	N = 397	N = 393
	18 (4,5)	16 (4,1)
Zeit von Beginn der ADT bis zur Randomisierung (Monate)	N = 397	N = 393
Median (Min–Max)	1,2 (0,03–3,9)	1,3 (0,03–3,9)
Keine ADT vor Randomisierung, n (%)	N = 397	N = 393
	51 (12,8)	52 (13,2)
Viszerale Metastasen, n (%)	N = 397	N = 393
	57 (14,4)	66 (16,8)

Quelle: (10)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PSA: Prostataspezifisches Antigen; 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.

Studie ARCHES

Fragestellung

Die Studie ARCHES ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid unter Beibehaltung der ADT im Vergleich zu Placebo + ADT bei Patienten mit mHSPC untersuchte.

Zeitraum und eingeschlossene Patienten

Zwischen dem 21.03.2016 und dem 14.10.2018 (Zeitpunkt des Datenschnittes) wurden insgesamt 1.150 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (574 Patienten in die Enzalutamid-Gruppe und 576 Patienten in den Vergleichsarm). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 1.146 Patienten (572 Patienten versus 574 Patienten) mindestens eine Dosis Enzalutamid bzw. Placebo. Durchgeführt wurde die Studie ARCHES an insgesamt 204 Studienzentren in 24 Ländern (siehe Tabelle 4-170). Die beiden Behandlungsarme umfassten erwachsene Männer mit mHSPC mit einem ECOG *Performance Status* von 0 oder 1 zu Studienbeginn und einer Lebenserwartung von mindestens 12 Monaten nach Einschätzung des Prüfarztes.

Randomisierung/Stratifizierung

Die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme erfolgte anhand einer *Interactive Response Technology* (IRT). Stratifiziert wurden die Patienten nach vorheriger Docetaxel-Therapie (keine, 1–5 Zyklen, 6 Zyklen) sowie Tumorlast (niedrig versus hoch). Eine hohe Tumorlast wurde dabei als ein Vorliegen von viszeralen Metastasen, oder, sofern keine viszerale Metastase vorlag, als vier oder mehr Knochenmetastasen definiert, von denen sich mindestens eine in einer knöchernen Struktur jenseits der Wirbelsäule und des Beckenknochens befinden musste.

Tabelle 4-170: Alle in die ARCHES-Studie eingeschlossenen, randomisierten Patienten, dargestellt nach Ländern. (109)

Region, n (%) **Land, n (%)**	**Enzalutamid + ADT** **(N = 574)**	**Placebo + ADT** **(N = 576)**	**Insgesamt** **(N = 1.150)**
Asien-Pazifik	**104 (18,1)**	**113 (19,6)**	**217 (18,9)**
Japan	36 (6,3)	56 (9,7)	92 (8,0)
Taiwan	18 (3,1)	12 (2,1)	30 (2,6)
Republik von Korea	15 (2,6)	10 (1,7)	25 (2,2)
Australien	24 (4,2)	23 (4,0)	47 (4,1)
Neuseeland	11 (1,9)	12 (2,1)	23 (2,0)
Europa	**341 (59,4)**	**344 (59,7)**	**685 (59,6)**
Russische Föderation	74 (12,9)	65 (11,3)	139 (12,1)
Slowakei	35 (6,1)	46 (8,0)	81 (7,0)
Italien	34 (5,9)	34 (5,9)	68 (5,9)
Dänemark	24 (4,2)	38 (6,6)	62 (5,4)
Rumänien	30 (5,2)	27 (4,7)	57 (5,0)
Spanien	32 (5,6)	23 (4,0)	55 (4,8)
Niederlande	31 (5,4)	23 (4,0)	54 (4,7)
Polen	18 (3,1)	29 (5,0)	47 (4,1)
Frankreich	20 (3,5)	24 (4,2)	44 (3,8)
Finnland	17 (3,0)	22 (3,8)	39 (3,4)
Belgien	11 (1,9)	4 (0,7)	15 (1,3)
Schweden	10 (1,7)	2 (0,3)	12 (1,0)
Deutschland	4 (0,7)	6 (1,0)	10 (0,9)
Großbritannien	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Nordamerika	**86 (15,0)**	**77 (13,4)**	**163 (14,2)**
Vereinigte Staaten	65 (11,3)	57 (9,9)	122 (10,6)
Kanada	21 (3,7)	20 (3,5)	41 (3,6)
Südamerika	**32 (5,6)**	**30 (5,2)**	**62 (5,4)**
Argentinien	3 (0,5)	7 (1,2)	10 (0,9)
Chile	29 (5,1)	23 (4,0)	52 (4,5)
Rest der Welt	**11 (1,9)**	**12 (2,1)**	**23 (2,0)**
Israel	11 (1,9)	12 (2,1)	23 (2,0)

Studienmedikation

Enzalutamid wurde gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus verabreicht. Die Patienten im Enzalutamid-Arm erhielten 160 mg Enzalutamid pro Tag in oraler Verabreichungsform (4 Kapseln oder Tabletten je 40 mg). Während der Studie konnten Patienten, bei denen ein mit dem Prüfpräparat assoziiertes behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis mit Grad 3 oder Grad 4 nach den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*-Richtlinien (Version 4.03) (mit Ausnahme der UE-Toxizität für Leberfunktionstests) auftrat und das sich nicht durch adäquate medizinische Intervention verbesserte, die Behandlung mit der verblindeten Studienmedikation für eine Woche oder bis zur Verbesserung des Toxizitätsgrades auf Grad 2 oder niedriger, unterbrechen. Nachfolgend konnte die verblindete Studienmedikation mit der ursprünglichen Dosierung (160 mg/Tag) bzw. einer reduzierten Dosis (120 mg bzw. 80 mg/Tag) fortgesetzt werden. Wurde die erneute Einnahme mit einer niedrigeren Dosierung begonnen oder für mehr als 2 Wochen unterbrochen, musste eine Konsultation mit dem medizinischen Monitor erfolgen. Nach einer Dosisreduktion aufgrund von Unverträglichkeit konnte Enzalutamid auf die Maximaldosis von 160 mg/Tag, nach Ermessen des Prüfarztes, erneut erhöht werden. Enzalutamid sollte jedoch während der Beurteilung von PRES-verdächtigen Symptomen (Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrung, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen, mit oder ohne assoziierten Bluthochdruck) unterbrochen werden.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten im Vergleichsarm Placebo-Kapseln/Tabletten in der gleichen Frequenz verabreicht, welche im Aussehen mit der Enzalutamid-Therapie identisch waren. Die Studienmedikation sollte eigenverantwortlich durch den Patienten zu Hause möglichst zur selben Zeit jeden Tag eingenommen werden. Die Einnahme konnte zum Essen, aber auch unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Die Patienten durften versäumte oder erbrochene Dosen nicht nachholen. Die Dosierung sollte am nächsten Tag, sofern nicht anders angewiesen, fortgesetzt werden. Jedes Gefäß enthielt 124 Kapseln/Tabletten und reichte somit für 31 Tage aus. Die Einnahme erfolgte unter anderem bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, einer inakzeptablen Toxizität oder bis jegliches anderes Kriterium für einen Behandlungsabbruch erfüllt war.

Die Patienten in der Studie mussten zusätzlich zur Studienmedikation die bisherige ADT in Form einer operativen Kastration (bilaterale Orchiektomie) oder einer medikamentösen Kastration mittels einem LHRH-Analogon beibehalten. Wie dem Studienbericht entnommen werden kann, erhielten nach der Randomisierung 92,0 % im Enzalutamid-Arm und 95,5 % im Vergleichsarm eine endokrine Therapie mit LHRH-Analoga. Darüber hinaus wiesen 8,0 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe und 4,7 % der Patienten im Vergleichsarm eine vorherige bilaterale Orchiektomie auf. (109) Folglich wurde in der Studie ARCHES das Kriterium einer beibehaltenden ADT in beiden Behandlungsarmen adäquat erfüllt und trifft ebenso auf die Patienten mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn zu (siehe Tabelle 4-166 und Tabelle 4-174).

Endpunkte

Primärer Endpunkt war das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS), basierend auf dem *Independent Central Review* [ICR]), definiert anhand der *Response Evaluation Criteria Solid Tumors* Version 1.1 (RECIST 1.1) für Weichteilerkrankungen oder als das Auftreten von zwei oder mehreren neuen Metastasen bei der Knochenszintigraphie. Die sekundären Endpunkte der Studie waren das „Gesamtüberleben (OS)“, die „Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis“, „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“, „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-PR25, EQ-5D-5L)“, Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25, FACT-P)“, „Zeit bis zur Verschlechterung der Harnsymptome (EORTC QLQ-PR25)“, „Zeit zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“, „PSA progressionsfreies Überleben (Kriterien der *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* 2 [PCWG2])“, die „PSA-Nichtnachweisbarkeitsrate (< 0,2 ng/ml)“, die „Objektive Ansprechrate“, „Schmerz (BPI-SF)“ sowie die „Sicherheit“.

Fallzahlplanung

Die finale Analyse des primären Endpunktes war zum Zeitpunkt des Eintritts von ungefähr 262 rPFS-Ereignissen (radiographische Progression zu jeder Zeit oder Tod aus jeglichem Grund innerhalb 24 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation, je nachdem, was zuerst auftrat) geplant.

Zusätzlich wurde die Studie für den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ *gepowert*.

Alle anderen Endpunkte wurden zum Zeitpunkt der finalen Analyse des rPFS ausgewertet, was dem *Data Cut-Off* am 14. Oktober 2018 entsprach. Zum Zeitpunkt des *Data Cut-Offs* lag die mediane Behandlungsdauer für die gesamte Studienpopulation bei 12,8 Monaten unter Enzalutamid und 11,6 Monate im Placebo-Arm. Fast alle Patienten beider Studienarme waren mindestens drei Monate unter Behandlung (95,6 % [Enzalutamid + ADT] versus 94,9 % [Placebo + ADT]). Insgesamt traten bis zu diesem Zeitpunkt 287 rPFS-Ereignisse auf, davon 89 Ereignisse unter Enzalutamid + ADT versus 198 Ereignisse im Vergleichsarm. Die Interimsanalyse des Gesamtüberlebens basierte auf 84 Todesfällen (24,6 % der 342 spezifizierten Todesfälle für die finale Analyse; 39 Todesfälle im Enzalutamid + ADT-Arm und 45 Todesfälle im Placebo + ADT-Arm). Geplant waren außerdem eine Sicherheitsnachbeobachtung circa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. unmittelbar vor Beginn einer neuen Therapie gegen das Prostatakarzinom, je nachdem, was zuerst eintrat, und eine Langzeitnachbeobachtung gemäß Studienprüfplan alle 12 Wochen (siehe Abbildung 125). Patienten, welche die Studienmedikation ohne bestätigte radiographische Progression abgebrochen haben, wurden kontinuierlich alle 12 Wochen nachbeobachtet, bis die radiographische Progression bestätigt werden konnte oder die Zielgröße an rPFS-Ereignissen erreicht war. Während der Langzeitnachbeobachtung fand für die Patienten mit einer radiographischen Beurteilung in der Klinik ebenso die Erhebung der Fragebögen zum Schmerz, Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

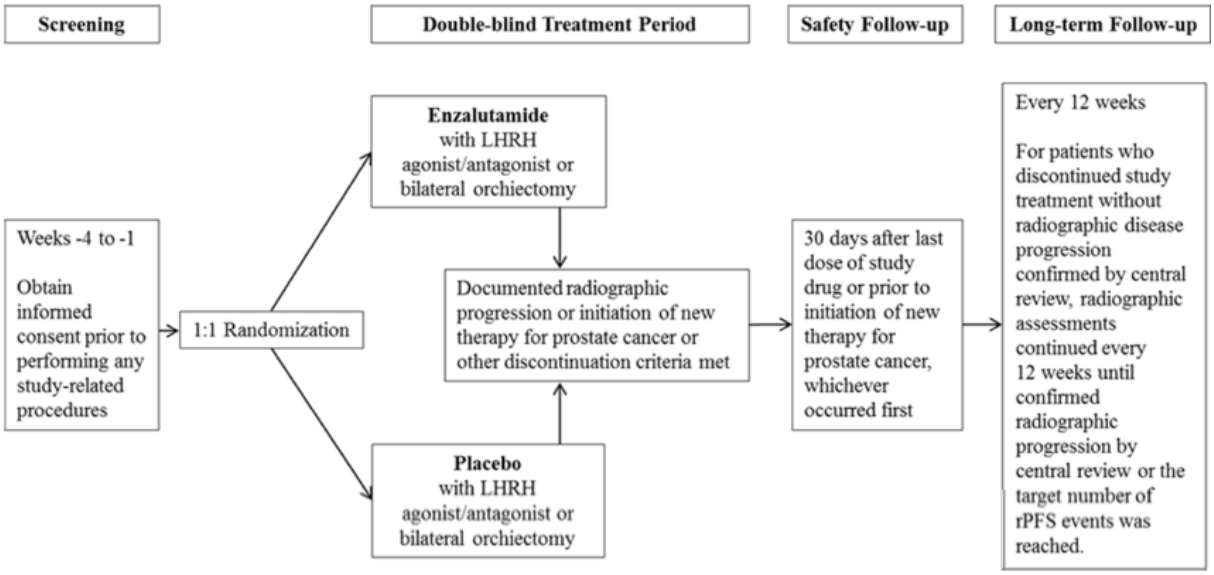
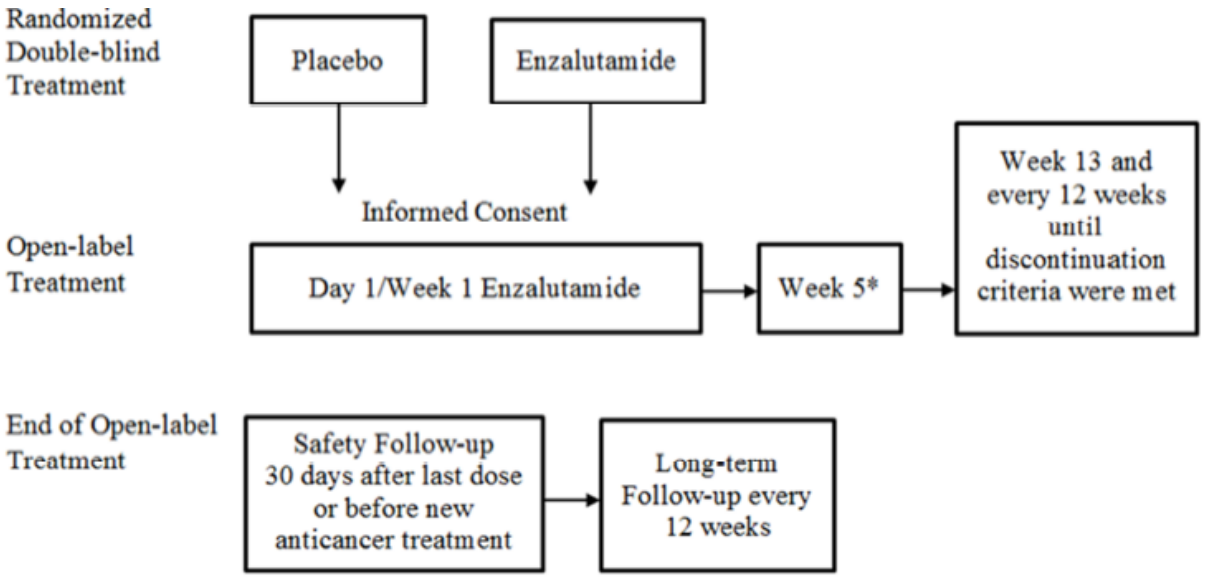


Abbildung 125: Schema der Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (109)

Optional konnten die Patienten zum Zeitpunkt der Analyse des primären Endpunktes und nach Empfehlung des *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) an einer *Open-Label Extension*-Periode der ARCHES-Studie teilnehmen (siehe Abbildung 126). Die Ergebnisse liegen noch nicht vor, der zugrundeliegende Studienbericht der ARCHES-Studie beinhaltet gegenwärtig den 1. Datenschnitt.



* Week 5 visits required only for patients previously receiving placebo.

Abbildung 126: *Open-Label Extension* der Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (109)

Patientenfluss

Insgesamt behielten 437 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (76,1 %) und 332 Patienten im Placebo + ADT-Arm (57,6 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 14. Oktober 2018 die Studienmedikation bei. In der Interventionsgruppe unter Enzalutamid + ADT brachen insgesamt 135 Patienten (23,5 %) die Einnahme der Studienmedikation ab. In der Vergleichsgruppe waren es fast doppelt so viele (242 Patienten, 42,0 %). Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand darin, dass eine Krankheitsprogression einsetzte. In der Vergleichsgruppe lag der Anteil an Patienten, die die Studienmedikation aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen hatten, fast dreimal so hoch wie in der Enzalutamid + ADT-Gruppe (11,3 % versus 29,7 %) (siehe Tabelle 4-171).

Tabelle 4-171: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ARCHES (ITT-Population)

	Enzalutamid + ADT (N = 574) n (%)	**Placebo + ADT (N = 576) n (%)**
Behandlungsphase der Studie		
andauernd	437 (76,1)	332 (57,6)
abgebrochen	135 (23,5)	242 (42,0)
keine Studienmedikation erhalten	2 (0,3)	2 (0,3)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Unerwünschtes Ereignis	28 (4,9)	21 (3,6)
Tod	9 (1,6)	7 (1,2)
Lost to Follow-up	0 (0)	1 (0,2)
Krankheitsprogression	65 (11,3)	171 (29,7)
Protokollverletzung	2 (0,3)	1 (0,2)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	25 (4,4)	30 (5,2)
Andere Gründe	6 (1,0)	11 (1,9)

Quelle: (109)
Abkürzung: ADT: Androgendeprivationstherapie

Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation im Kontext des Anwendungsgebietes

Für die im vorliegenden Nutzendossier herangezogene Patientenpopulation wurde die Studienpopulation der Studie ARCHES auf die Patienten mit bestätigter Metastasierung (basierend auf einem unabhängigen zentralen Review bei *Screening*) zu Studienbeginn eingeschränkt. Demnach umfasste die sogenannte modifizierte ITT-Population (mITT) 536 Patienten (Enzalutamid + ADT) vs. 531 Patienten (Placebo + ADT) bzw. 534 Patienten (Enzalutamid + ADT) vs. 530 Patienten (Placebo + ADT) in der modifizierten *Safety*-Population.

Die Tabelle 4-166 zeigt, dass sowohl die Patientencharakteristika als auch die medizinische Vorgeschichte der relevanten Patientenpopulation in beiden Behandlungsarmen der ARCHES-Studie weitgehend vergleichbar und ausgeglichen waren.

Im Median betrug das Alter der Patienten für den jeweiligen Behandlungsarm 69,5 Jahre (Enzalutamid + ADT) bzw. 69,4 Jahre (Placebo + ADT). Die meisten der Patienten war kaukasischer (84,4 % [Enzalutamid + ADT] versus 83,1 % [Placebo + ADT]), der restliche Anteil an Patienten mit 13,9 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 14,7 % (Placebo + ADT) fast ausschließlich asiatischer Herkunft. Betrachtet man die regionale Verteilung der Patienten, so waren mehr als die Hälfte der Patienten mit 59,3 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 59,1 % (Placebo + ADT) in Europa lokalisiert und der zweitgrößte Anteil im Rest der Welt, außerhalb von Europa und Nordamerika (25,6 % [Enzalutamid + ADT] vs. 26,7 % [Placebo + ADT]). Generell wies die Patientenpopulation einen guten ECOG *Performance Status* auf: Je Behandlungsarm konnte jeweils knapp ein Viertel der Patienten dem Status 1 zugeordnet werden (21,3 % [Enzalutamid + ADT] versus 23,7 % [Placebo + ADT]). Alle anderen Patienten wiesen den Status 0 auf. Hinsichtlich des *Gleason Score* bei Diagnose hatten mehr als ein Drittel aller Patienten einen Wert ≥ 8 (71,2 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 68,0 % [Placebo + ADT]). Unter den mHSPC-Patienten mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn wurde bei 63,8 % [Enzalutamid + ADT] versus 67,0 % [Placebo + ADT] eine hohe Tumorlast diagnostiziert, der restliche Anteil an Patienten hatte dementsprechend eine niedrige Tumorlast. Über 80 % der Patienten (83,0 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 82,5% [Placebo + ADT]) wurden vor Einnahme der Studienmedikation nicht mit Docetaxel behandelt. Der überwiegende Anteil an Patienten beider Behandlungsarme erhielt entweder zuvor keine vorherige Therapie mit einer ADT (7,3 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 10,4 % [Placebo + ADT]) oder der Beginn dieser lag weniger als 3 Monate (72,8 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 69,5 % [Placebo + ADT]) zurück. Die Dauer der vorliegenden Prostatakarzinomerkrankung war unter Enzalutamid + ADT mit 17,23 Monaten versus 19,62 Monate (Placebo + ADT) geringfügig kürzer. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen war weiterhin die Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (3,39 Monate [Enzalutamid + ADT] versus 3,81 Monate [Placebo + ADT]) vergleichbar. Unter den mit Enzalutamid + ADT behandelten Patienten hatten 50,0 % Metastasen in den Knochen und 40,5 % Metastasen in Knochen und Weichteilgewebe. Im Placebo + ADT-Arm waren vergleichbare Anteile mit 46,1 % (Knochen) und 45,4 % (Knochen und Weichteilgewebe)

festzustellen. Zudem haben fast alle Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (84,0 %) sowie auch im Placebo + ADT-Arm (83,8 %) keine vorherige Bestrahlung erfahren. Ein wenig mehr als ein Drittel der Patienten erfuhr zudem keine vorherige Operation (64,2 % [Enzalutamid + ADT] versus 69,7 % [Placebo + ADT]). Insgesamt lassen sich demnach hinsichtlich der überwiegenden Anzahl an Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der relevanten Patientenpopulation der ARCHES-Studie feststellen.

Vergleicht man die Behandlungsdauern in der Studie ARCHES, so unterscheiden sich diese zwischen dem Enzalutamid + ADT- und dem Placebo + ADT-Arm. Dementsprechend war die mediane Behandlungsdauer im Enzalutamid + ADT-Arm (13,1 Monate) um 1,6 Monate länger als im Placebo + ADT-Arm (11,5 Monate). Eine längere Beobachtungsdauer von medianen 0,8 Monaten im Enzalutamid + ADT-Arm (14,3 Monate) gegenüber dem Kontrollarm (13,5 Monate) war auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens festzustellen. Während die Beobachtungsdauer des rPFS mit einem Unterschied von medianen 0,3 Monaten in etwa vergleichbar war, zeigte sich für die Zeit bis zur Kastrationsresistenz mit medianen 1,0 Monaten eine längere Beobachtungsdauer unter Enzalutamid + ADT. Die *Safety-Reporting-Period* war mit medianen 13,2 Monaten (unter Enzalutamid + ADT) versus medianen 11,6 Monaten (unter Placebo + ADT) ebenfalls länger im Enzalutamid + ADT-Arm (siehe Tabelle 4-172).

Tabelle 4-172: Beobachtungszeiten (in Monaten) der jeweiligen Endpunktkategorien in der relevanten Patientenpopulation der Studie ARCHES – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ARCHES	**N**	**Enzalutamid + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**	**N**	**Placebo + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**
Behandlungsdauer				
Behandlungsdauer – mITT Population	536	N = 534 (2 fehlend) 13,1 13,2 (5,08) 0/27	530	N = 529 (1 fehlend) 11,5 11,7 (5,15) 0/25
Behandlungsdauer – m*Safety* Population	534	13,1 13,2 (5,08) 0/27	530	11,5 11,7 (5,15) 0/25
Beobachtungsperioden				
Gesamtüberleben[a] – mITT Population	536	14,3 14,5 (4,48) 1/30	531	13,5 13,9 (4,60) 0/29
Radiographisches progressionsfreies Überleben[b] – mITT Population	536	11,3 11,9 (5,45) 0/28	531	11,0 10,8 (5,12) 0/23

Studie ARCHES	N	Enzalutamid + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)	N	Placebo + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)
Zeit bis zur Kastrationsresistenz[c] – mITT Population	536	13,8 13,4 (4,61) 0/30	531	12,8 12,9 (4,72) -1/29
Safety Reporting Period[d] – m*Safety* Population	534	13,2 13,4 (4,93) 1/27	530	11,6 12,0 (4,99) 1/25

Quelle: (112)

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

b: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, dem letzten bildgebenden Verfahren oder dem Datenschnitt, je nachdem was zuerst eintrat.

c: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, der letzten Visite oder dem Datenschnitt, je nachdem was zuerst eintrat.

d: Die *Safety Reporting Period* war definiert als [(Zeitpunkt der letzten Dosierung + 30 Tage oder der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem was zuerst eintrat) – (Zeitpunkt der ersten Dosierung) + 1] / 30,4375 für Patienten, welche die Behandlung abgebrochen haben und [*Data Cut-Off* + 30 Tage oder der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem was zuerst eintrat) – (Zeitpunkt der ersten Dosierung) + 1] / 30,4375 für Patienten, welche zum *Data Cut-Off* noch unter Behandlung waren.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; Max.: Maximum; Min.: Minimum; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PRO: *Patient Reported Outcomes*; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Innerhalb der mITT-Population behielten insgesamt 406 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (75,7 %) und 296 Patienten im Placebo + ADT-Arm (55,7 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 14. Oktober 2018 die Studienmedikation bei. In der Interventionsgruppe unter Enzalutamid + ADT brachen insgesamt 128 Patienten (23,9 %) und in der Kontrollgruppe fast doppelt so viele Patienten die Studienmedikation (234 Patienten; 44,1 %) ab. Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand darin, dass eine Krankheitsprogression einsetzte. In der Vergleichsgruppe lag der Anteil an Patienten, die die Studienmedikation aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen haben, deutlich höher als in der Enzalutamid + ADT-Gruppe (71,4 % versus 49,2 %; siehe Tabelle 4-173).

Tabelle 4-173: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ARCHES für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population)

	Enzalutamid + ADT (N = 536) n (%)	**Placebo + ADT (N = 531) n (%)**
Behandlungsphase der Studie		
andauernd	406 (75,7)	296 (55,7)
abgebrochen	128 (23,9)	234 (44,1)
keine Studienmedikation erhalten	2 (0,4)	1 (0,2)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Unerwünschtes Ereignis	26 (20,3)	20 (8,5)
Tod	9 (7,0)	7 (3,0)
Lost to Follow-up	0 (0)	1 (0,4)
Krankheitsprogression	63 (49,2)	167 (71,4)
Protokollverletzung	1 (0,8)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	24 (18,8)	29 (12,4)
Andere Gründe	5 (3,9)	10 (4,3)

Quelle: (112)
Abkürzung: ADT: Androgendeprivationstherapie

Tabelle 4-174: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten der relevanten Patientenpopulation des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie ARCHES erhielten (modifizierte *Safety*-Population)

Begleitmedikamente	**Enzalutamid + ADT (N = 534)**	**Placebo + ADT (N = 530)**
Anzahl der Patienten, welche mindestens ein Begleitmedikament bekamen	529 (99,1 %)	526 (99,2 %)
Endokrine Therapie (ATC: L02)	491 (91,9 %)	504 (95,1 %)
Gonadotropin-*Releasing*-Hormon-Analoga (ATC: L02AE)	418 (78,3 %)	418 (78,9 %)
Leuprorelin	219 (41,0 %)	205 (38,7 %)
Goserelin	108 (20,2 %)	115 (21,7 %)
Triptorelin	97 (18,2 %)	104 (19,6 %)
Andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel (ATC: L02BX)	98 (18,4 %)	112 (21,1 %)
Degarelix	98 (18,4 %)	111 (20,9 %)

Begleitmedikamente	Enzalutamid + ADT (N = 534)	Placebo + ADT (N = 530)
Analgetika (ATC: N02)	285 (53,4 %)	307 (57,9 %)
Salicylsäure und Derivate (ATC: N02BA)	138 (25,8 %)	138 (26,0 %)
Acetylsalicylsäure	125 (23,4 %)	127 (24,0 %)
Anilide (ATC: N02BE)	116 (21,7 %)	130 (24,5 %)
Paracetamol	115 (21,5 %)	125 (23,6 %)
Natürliche Opium-Alkaloide (ATC: N02AA)	43 (8,1 %)	69 (13,0 %)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensinsystem (ATC: C09)	245 (45,9 %)	224 (42,3 %)
ACE-Hemmer, rein (ATC: C09AA)	123 (23,0 %)	104 (19,6 %)
Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, rein (ATC: C09CA)	83 (15,5 %)	81 (15,3 %)
Stomatologika (ATC: A01)	226 (42,3 %)	232 (43,8 %)
Andere Mittel zur oralen Lokalbehandlung (ATC: A01AD)	198 (37,1 %)	203 (38,3 %)
Acetylsalicylsäure	125 (23,4 %)	127 (24,0 %)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen (ATC: M02)	217 (40,6 %)	231 (43,6 %)
Zubereitungen mit Salicylsäure-Derivaten (ATC: M02AC)	130 (24,3 %)	129 (24,3 %)
Acetylsalicylsäure	125 (23,4 %)	127 (24,0 %)
Nichtsteroidale Antiphlogistika zur topischen Anwendung (ATC: M02AA)	100 (18,7 %)	118 (22,3 %)
Ophthalmika (ATC: S01)	212 (39,7 %)	225 (42,5 %)
Andere Ophthalmika (ATC: S01XA)	93 (17,4 %)	105 (19,8 %)
Corticosteroide, rein (ATC: S01BA)	71 (13,3 %)	62 (11,7 %)
Nichtsteroidale Antiphlogistika (ATC: S01BC)	55 (10,3 %)	59 (11,1 %)
Antithrombotische Mittel (ATC: B01)	197 (36,9 %)	201 (37,9 %)
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin (ATC: B01AC)	154 (28,8 %)	144 (27,2 %)
Acetylsalicylsäure	125 (23,4 %)	127 (24,0 %)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (ATC: C10)	177 (33,1 %)	182 (34,3 %)
HMG-CoA-Reduktasehemmer (ATC: C10AA)	162 (30,3 %)	162 (30,6 %)
Atorvastatin	94 (17,6 %)	74 (14,0 %)
Mineralstoffe (ATC: A12)	168 (31,5 %)	169 (31,9 %)

Begleitmedikamente	Enzalutamid + ADT (N = 534)	Placebo + ADT (N = 530)
Calcium, Kombinationen mit Vitamin D und / oder anderen Mitteln (ATC: A12AX)	78 (14,6 %)	81 (15,3 %)
Urologika (ATC: G04)	169 (31,6 %)	165 (31,1 %)
Alpha-Adrenozeptorantagonisten (ATC: G04CA)	128 (24,0 %)	119 (22,5 %)
Tamsulosin	92 (17,2 %)	77 (14,5 %)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen (ATC: A02)	149 (27,9 %)	139 (26,2 %)
Protonenpumpenhemmer (ATC: A02BC)	102 (19,1 %)	91 (17,2 %)
Antiphlogistika Antirheumatika (ATC: M01)	129 (24,2 %)	148 (27,9 %)
Propionsäure-Derivate (ATC: M01AE)	75 (14,0 %)	89 (16,8 %)
Beta-Adrenozeptorantagonisten (ATC: C07)	129 (24,2 %)	143 (27,0 %)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv (ATC: C07AB)	112 (21,0 %)	115 (21,7 %)
Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC: J01)	106 (19,9 %)	130 (24,5 %)
Vitamine (ATC: A11)	111 (20,8 %)	115 (21,7 %)
Vitamin D und Analoga (ATC: A11CC)	81 (15,2 %)	78 (14,7 %)
Calciumkanalblocker (ATC: C08)	103 (19,3 %)	118 (22,3 %)
Dihydropyridin-Derivate (ATC: C08CA)	96 (18,0 %)	109 (20,6 %)
Amlodipin	58 (10,9 %)	80 (15,1 %)
Psycholeptika (ATC: N05)	92 (17,2 %)	117 (22,1 %)
Herztherapie (ATC: C01)	97 (18,2 %)	108 (20,4 %)
Andere Herzmittel (ATC: C01EB)	53 (9,9 %)	59 (11,1 %)
Otologika (ATC: S02)	102 (19,1 %)	103 (19,4 %)
Antidiabetika (ATC: A10)	94 (17,6 %)	99 (18,7 %)
Biguanide (ATC: A10BA)	63 (11,8 %)	68 (12,8 %)
Metformin	63 (11,8 %)	68 (12,8 %)
Vasoprotektoren (ATC: C05)	99 (18,5 %)	94 (17,7 %)
Corticosteroide (ATC: C05AA)	54 (10,1 %)	44 (8,3 %)
Rhinologika (ATC: R01)	94 (17,6 %)	92 (17,4 %)
Corticosteroide (ATC: R01AD)	57 (10,7 %)	50 (9,4 %)

Begleitmedikamente	Enzalutamid + ADT (N = 534)	Placebo + ADT (N = 530)
Hals- und Rachentherapeutika (ATC: R02)	78 (14,6 %)	105 (19,8 %)
Andere Hals- und Rachentherapeutika (ATC: R02AX)	63 (11,8 %)	88 (16,6 %)
Diuretika (ATC: C03)	93 (17,4 %)	84 (15,8 %)
Mittel gegen Obstipation (ATC: A06)	78 (14,6 %)	91 (17,2 %)
Andere Gynäkologika (ATC: G02)	80 (15,0 %)	78 (14,7 %)
Homöopathische Zubereitungen (ATC: V91)	78 (14,6 %)	79 (14,9 %)
Homöopathische Zubereitungen (ATC: V91)	78 (14,6 %)	79 (14,9 %)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (ATC: R03)	80 (15,0 %)	74 (14,0 %)
Ophthalmologische und otologische Zubereitungen (ATC: S03)	77 (14,4 %)	71 (13,4 %)
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antiinfektiva (ATC: A07)	78 (14,6 %)	69 (13,0 %)
Corticosteroide dermatologische Zubereitungen (ATC: D07)	71 (13,3 %)	70 (13,2 %)
Andere Dermatika (ATC: D11)	61 (11,4 %)	77 (14,5 %)
Andere Dermatika (ATC: D11AX)	59 (11,0 %)	74 (14,0 %)
Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen (ATC: M05)	77 (14,4 %)	60 (11,3 %)
Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika (ATC: G01)	55 (10,3 %)	79 (14,9 %)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung (ATC: H02)	69 (12,9 %)	65 (12,3 %)
Glucocorticoide (ATC: H02AB)	68 (12,7 %)	63 (11,9 %)
Alle übrigen therapeutischen Mittel (ATC: V03)	67 (12,5 %)	57 (10,8 %)
Antiepileptika (ATC: N03)	49 (9,2 %)	60 (11,3 %)
Husten- und Erkältungsmittel (ATC: R05)	58 (10,9 %)	48 (9,1 %)
Psychoanaleptika (ATC: N06)	54 (10,1 %)	50 (9,4 %)
Blutersatzmittel und Perfusionslösung (ATC: B05)	44 (8,2 %)	58 (10,9 %)

Quelle: (112)

Abkürzungen: ACE: Angiotensin *Converting* Enzym; ADT: Androgendeprivationstherapie; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A

Studie ENZAMET

Die Studie ENZAMET wurde bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben und charakterisiert. Da es hinsichtlich des Studiendesigns sowie den Erhebungszeitpunkten keine Abweichungen für die zugrundeliegende Patientenpopulation gibt, werden diese nicht erneut ausgeführt.

Charakterisierung der Patientenpopulation im Kontext des Anwendungsgebietes

Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde die Studienpopulation der Studie ENZAMET auf diejenigen mHSPC-Patienten eingegrenzt, die keine begleitende Behandlung mit Docetaxel erhielten. Dieses Kriterium erfüllten im Enzalutamid + ADT-Arm insgesamt 309 Patienten bzw. 313 Patienten im NSAA + ADT-Arm, welches der mITT-Population entsprach. Die modifizierte *Safety*-Population umfasste insgesamt 11 Patienten (Enzalutamid + ADT) bzw. 10 Patienten (NSAA + ADT) mehr als die mITT-Population, da Patienten, die für eine begleitende Docetaxel-Behandlung vorgesehen waren, keine Behandlung dieser erhalten haben und die *mSafety*-Population gemäß ihrer tatsächlichen Behandlung (*As Treated*-Prinzip) analysiert wurde. Demnach beinhaltet die modifizierte *Safety*-Population insgesamt 320 Patienten im Interventionsarm (Enzalutamid + ADT) und 323 Patienten im Kontrollarm (NSAA + ADT). Von den 323 Patienten im Kontrollarm erhielten 321 Patienten Bicalutamid (99,4 %) als NSAA, 3 Patienten Nilutamid (0,9 %), 1 Patient Flutamid (0,3 %), 1 Patient Androcur (0,3 %), 1 Patient Casodex (0,3 %) sowie 5 Patienten Cyproteron (1,5 %) (beinhaltet Mehrfachzählungen). (113)

Die Tabelle 4-167 zeigt, dass sowohl die Patientencharakteristika als auch die medizinische Vorgeschichte für die relevante Patientenpopulation in beiden Behandlungsarmen der Studie ENZAMET weitgehend vergleichbar und ausgeglichen waren.

Im Median betrug das Alter der Patienten im Interventionsarm 70,0 Jahre bzw. 71,0 Jahre im Kontrollarm. Betrachtet man sich die regionale Verteilung der Patienten, so waren zwei Drittel der Patienten mit 66,3 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 63,6 % (NSAA + ADT) außerhalb von Nordamerika und Europa lokalisiert. Generell wiesen die Patienten einen guten ECOG *Performance Status* auf: Je Behandlungsarm konnte jeweils nur ein Viertel der Patienten dem Status 1 zugeordnet werden (26,9 % [Enzalutamid + ADT] versus 24,6 % [NSAA + ADT]), 71,5 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 73,8 % (NSAA + ADT) wiesen den Status 0 auf. Jeweils 1,6 % der Patienten besaßen einen ECOG Status von 2. Hinsichtlich des *Gleason Score* bei Diagnose hatten ungefähr die Hälfte der Patienten einen Wert ≥ 8 (54,0 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 50,2 % [NSAA + ADT]). Bei 12,3 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 15,7 % (NSAA + ADT) der Patienten war der *Gleason Score* unbekannt. Unter den Patienten wurde bei 36,9 % (Enzalutamid + ADT) versus 37,7 % (NSAA + ADT) eine hohe Tumorlast diagnostiziert, der restliche Anteil an Patienten hatte dementsprechend eine niedrige Tumorlast. Nahezu alle Patienten erhielten entweder keine vorherige Therapie mit einer ADT (86,4 % [Enzalutamid + ADT] vs. 92,3 % [NSAA + ADT]) oder diese lag mehr als drei Monate vor

Studienbeginn zurück (12,3 % [Enzalutamid + ADT] vs. 6,7 % [NSAA + ADT]). Die Dauer der vorliegenden Prostatakarzinomerkrankung war unter Enzalutamid + ADT mit 33,93 Monaten versus 27,15 Monate (NSAA + ADT) länger. Vergleichbar war zwischen den beiden Behandlungsgruppen die Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (3,32 Monate [Enzalutamid + ADT] versus 3,65 Monate [NSAA + ADT]). Unter den mit Enzalutamid + ADT behandelten Patienten hatten 71,8 % Metastasen in den Knochen. Im NSAA + ADT-Arm war ein ähnlicher Anteil mit 77,6 % Knochenmetastasen festzustellen. 35,6 % der Patienten unter Enzalutamid + ADT sowie 38,7 % in den Kontrollarm randomisierte Patienten hatten ein bis drei Knochenmetastasen. Ungefähr zwei Drittel wies keine vorherige Bestrahlung auf (62,8 % [Enzalutamid + ADT] versus 69,3 % [NSAA + ADT]). Zudem haben mehr als 80 % der Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (86,4 %) sowie auch im NSAA + ADT-Arm (83,4 %) eine vorherige Operation erfahren. Insgesamt lassen sich demnach hinsichtlich der überwiegenden Anzahl an Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der zugrundeliegenden Patientenpopulation der ENZAMET-Studie feststellen.

Vergleicht man die Behandlungsdauern der relevanten Patientenpopulation in der Studie ENZAMET, so sind innerhalb des Enzalutamid + ADT-Arms und NSAA + ADT-Vergleichsarm Unterschiede erkennbar. So ist die Behandlungsdauer in der m*Safety*-Population im Enzalutamid + ADT-Arm 7,2 Monate länger (30,4 Monate [Enzalutamid + ADT] versus 23,2 Monate [NSAA + ADT]) als im Kontrollarm. Bei den Beobachtungsdauern der Wirksamkeitsendpunkte zeigten sich ebenso längere Beobachtungsdauern unter Enzalutamid + ADT mit medianen 2,2–2,3 Monaten Unterschied. Auch im Rahmen der *Safety-Reporting-Period* ergab sich ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Diese betrug im Enzalutamid + ADT-Arm 31,4 Monate versus 23,1 Monate unter NSAA + ADT, welches in einem Unterschied von 8,3 Monaten resultierte. Bei Betrachtung der *Safety-Reporting-Period* als Patientenjahre, war dieser Unterschied ebenfalls erkennbar (814,8 Jahre [Enzalutamid + ADT] vs. 634,2 Jahre [NSAA + ADT]) (siehe Tabelle 4-175).

Tabelle 4-175: Beobachtungszeiten der jeweiligen Endpunktkategorien in der relevanten Patientenpopulation der Studie ENZAMET – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten; ADT-Vergleich)

Studie ENZAMET	**N**	**Enzalutamid + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**	**N**	**ADT + NSAA Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**
Behandlungsdauer				
Behandlungsdauer – mITT Population	309	30,4 30,3 (13,95) 0/58	312	N = 311 (1 fehlend) 23,2 23,3 (14,05) 1/59
Behandlungsdauer – m*Safety* Population	320	30,4 30,1 (14,03) 0/58	323	22,6 22,9 (14,05) 0/59
Beobachtungsperioden				
Gesamtüberleben[a] – mITT Population	309	33,9 34,8 (11,51) 1/59	313	31,4 32,5 (11,54) 1/59
Klinisches progressionsfreies Überleben[b] – mSAF Population	309	33,3 34,6 (11,50) 1/58	313	31,1 32,3 (11,56) 1/59
Safety Reporting Period [c] – m*Safety* Population Population	320	31,4 30,6 (14,67) 0/61	323	23,1 23,6 (14,39) 0/60
Safety Reporting Period in Patientenjahren – mSafety Population	320	814,8	323	634,2

Quelle: (113)

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

b: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, dem letzten bildgebenden Verfahren oder dem Datenschnitt, je nachdem was zuerst eintrat.

c: die *Safety Reporting Period* war definiert als [(Zeitpunkt der letzten Dosierung + 30 Tage oder der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem was zuerst eintrat) – (Zeitpunkt der ersten Dosierung) + 1] / 30,4375 für Patienten, welche die Patienten abgebrochen haben und [*Data Cut-Off* + 30 Tage oder der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem was zuerst eintrat) – (Zeitpunkt der ersten Dosierung) + 1] / 30,4375 für Patienten, welche zum *Data Cut-Off* noch unter Behandlung waren.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; Max.: Maximum; Min.: Minimum; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Insgesamt behielten 209 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (67,6 %) und 114 Patienten im NSAA + ADT-Arm (36,4 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 28. Februar 2019 die Studienmedikation bei. Die Studienmedikation abgebrochen haben in der Interventionsgruppe unter Enzalutamid + ADT insgesamt 100 Patienten (32,4 %) und in der Kontrollgruppe fast doppelt so viele mit 63,3 % der Patienten (198 Patienten). Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation basierte bei den Patienten auf einer Krankheitsprogression. In der Vergleichsgruppe lag der Anteil an Patienten, die die Studienmedikation aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen haben, höher als in der Enzalutamid + ADT-Gruppe (65,2 % versus 52,0 %; siehe Tabelle 4-176).

Tabelle 4-176: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population; ADT-Vergleich)

	Enzalutamid + ADT (N = 309) n (%)	**NSAA + ADT (N = 313) n (%)**
Behandlungsphase der Studie		
andauernd	209 (67,4)	114 (36,4)
abgebrochen	100 (32,4)	198 (63,3)
keine Studienmedikation erhalten	0 (0,0)	1 (0,3)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Unerwünschtes Ereignis	20 (20,0)	6 (3,0)
Tod	5 (5,0)	5 (2,5)
Lost to Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsprogression	52 (52,0)	129 (65,2)
Arztpräferenz	8 (8,0)	39 (19,7)
Protokollverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	9 (9,0)	16 (8,1)
Andere Gründe	6 (6,0)	3 (1,5)

Quelle: (113)
Abkürzung: ADT: Androgendeprivationstherapie; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Tabelle 4-177: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten der relevanten Patientenpopulation des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie ENZAMET erhielten (m*Safety*-Population; ADT-Vergleich)

Begleitmedikamente	**Enzalutamid + ADT (N = 320)**	**NSAA + ADT (N = 323)**
Anzahl der Patienten, welche mind. ein Begleitmedikament bekamen	320 (100,0 %)	321 (99,4 %)
Endokrine Therapie (ATC: L02)	317 (99,1 %)	318 (98,5 %)
Gonadotropin-*Releasing*-Hormon-Analoga (ATC: L02AE)	303 (94,7 %)	293 (90,7 %)
Goserelin	176 (55,0 %)	165 (51,1 %)
Leuprorelin	118 (36,9 %)	114 (35,3 %)
Andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel (ATC: L02BX)	30 (9,4 %)	42 (13,0 %)
Degarelix	30 (9,4 %)	42 (13,0 %)
Analgetika (ATC: N02)	83 (25,9 %)	62 (19,2 %)
Anilide (ATC: N02BE)	37 (11,6 %)	15 (4,6 %)
Paracetamol	37 (11,6 %)	15 (4,6 %)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (ATC: C10)	64 (20,0 %)	54 (16,7 %)
HMG-CoA-Reduktasehemmer (ATC: C10AA)	56 (17,5 %)	44 (13,6 %)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensinsystem (ATC: C09)	61 (19,1 %)	46 (14,2 %)
Antithrombotische Mittel (ATC: B01)	56 (17,5 %)	45 (13,9 %)
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin (ATC: B01AC)	36 (11,3 %)	32 (9,9 %)
Stomatologika (ATC: A01)	45 (14,1 %)	45 (13,9 %)
Andere Mittel zur oralen Lokalbehandlung (ATC: A01AD)	39 (12,2 %)	39 (12,1 %)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen (ATC: A02)	54 (16,9 %)	35 (10,8 %)
Protonenpumpenhemmer (ATC: A02BC)	47 (14,7 %)	26 (8,0 %)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen (ATC: M02)	49 (15,3 %)	39 (12,1 %)
Ophthalmika (ATC: S01)	42 (13,1 %)	40 (12,4 %)
Mineralstoffe (ATC: A12)	44 (13,8 %)	32 (9,9 %)
Vitamine (ATC: alle)	33 (10,3 %)	28 (8,7 %)
Psycholeptika (ATC: N05)	33 (10,3 %)	27 (8,4 %)

Quelle: (113)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Vergleichbarkeit der relevanten Patientenpopulationen der Studie ARCHES und ENZAMET

Demographische Charakteristika der Studienpopulationen

Für den direkten Vergleich gegenüber der ADT wurde die Studienpopulation der Studie ARCHES auf diejenigen Patienten mit einer bestätigten Metastasierung zu Studienbeginn eingeschränkt. In der Studie ENZAMET fand hingegen eine Einschränkung auf alle Patienten statt, die keine begleitende Therapie mit Docetaxel erhalten haben.

Die Studienpopulationen in den Studien ARCHES und ENZAMET waren hinsichtlich des Alters vergleichbar. Während das mediane Alter in der Studie ARCHES 69,5 Jahre (Enzalutamid + ADT) bzw. 69,4 Jahre (Placebo + ADT) betrug, lag dieses in der Studie ENZAMET im Median bei 70,0 Jahren im Interventionsarm und 71,0 Jahren im Kontrollarm.

Bedingt durch die primäre Studiendurchführung der Studie ENZAMET in Australien / Neuseeland (66,3 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 63,6 % [NSAA + ADT]) ist der Anteil an europäischen Studienzentren (13,9 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 14,7 % [NSAA + ADT]) geringer als in der Studie ARCHES (59,3 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 59,1 % [Placebo + ADT]).

Beide Studienpopulationen wiesen einen guten ECOG *Performance Status* auf. So konnte jeweils nur bei einem Viertel der Patienten ein ECOG Status von 1 (ARCHES: 21,3 % [Enzalutamid + ADT] versus 23,7 % [Placebo + ADT]; ENZAMET: 26,9 % [Enzalutamid + ADT] versus 24,6 % [NSAA + ADT]) beobachtet werden. Zudem wiesen lediglich 1,6 % der Patienten im jeweiligen Studienarm der Studie ENZAMET einen ECOG Status von 2 auf. Das Einschlusskriterium der Studie ARCHES beschränkte sich auf Patienten mit einem ECOG Status von 0–1.

Die Patienten in der Studie ARCHES wiesen zu einem etwas größeren Anteil einen *Gleason Score* bei Diagnose ≥ 8 (71,2 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 68,0 % [Placebo + ADT]) auf. In der Studie ENZAMET hatten ungefähr die Hälfte der Patienten einen Wert ≥ 8 (54,0 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 50,2 % [NSAA + ADT]).

Der etwas geringere Anteil an Patienten mit einem *Gleason Score* bei Diagnose ≥ 8 in der Studie ENZAMET spiegelt sich auch in der Verteilung der Tumorlast wider. Während in der Studie ARCHES in etwa zwei Drittel (63,8 % [Enzalutamid + ADT] versus 67,0 % [Placebo + ADT]) der Patienten eine hohe Tumorlast aufweisen, ist der Anteil in der Studie ENZAMET mit etwas mehr als einem Drittel (36,9 % [Enzalutamid + ADT] versus 37,7 % [NSAA + ADT]) deutlich geringer. Insgesamt kann der niedrigere Anteil an Patienten mit einer hohen Tumorlast in der zugrundeliegenden Patientenpopulation der Studie ENZAMET wie folgt erklärt werden: Zum einen ist der Anteil an Patienten mit einer hohen Tumorlast in der Studienpopulation der Studie ENZAMET auf Basis der ITT-Population generell geringer (52,3 % hohe Tumorlast vs. 47,7 % niedrige Tumorlast) und zum anderen werden in der Patientenpopulation lediglich diejenigen Patienten berücksichtigt, die keine begleitende Therapie mit Docetaxel erhalten haben.

In der Studie ARCHES erhielt ein etwa doppelt so hoher Anteil an Patienten eine ADT für mehr als drei Monate vor Studieneinschluss (19,9 % [Enzalutamid + ADT] vs. 20,1 % [Placebo + ADT]) im Vergleich zur Studie ENZAMET (12,3 % [Enzalutamid + ADT] vs. 6,7 % [NSAA + ADT]). Nichtsdestotrotz erhielt der überwiegende Anteil an Patienten in beiden Studien keine vorherige ADT bzw. weniger als drei Monate vor Studieneinschluss.

Vergleichbar war zwischen den beiden Studien auch die Dauer der metastasierten Erkrankung (ARCHES: 3,39 Monate [Enzalutamid + ADT] versus 3,81 Monate [Placebo + ADT]; ENZAMET: 3,32 Monate [Enzalutamid + ADT] versus 3,65 Monate [NSAA + ADT]).

Ein vergleichbarer Anteil zwischen den Studien zeigte sich ebenso für die Patienten mit einer Knochenmetastase. Betrachtet man sich den gemeinsamen Anteil an Patienten mit einer Knochenmetastase und einer Metastase in Knochen und Weichteilgewebe so liegt dieser in der Studie ARCHES bei 90,5 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 91,5 % (Placebo + ADT) sowie in der Studie ENZAMET bei 94,4 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 95,3 % (NSAA + ADT).

Insgesamt lassen sich für einen Großteil der Charakteristika in der Studie ARCHES und ENZAMET keine bedeutenden Unterschiede feststellen. Die deutlichsten Unterschiede ergaben sich in Bezug auf den *Gleason Score* und die Tumorlast, wobei diese aus der Selektion der Patienten in der Studie ENZAMET für den ADT-Vergleich resultieren. Nichtsdestotrotz können die Studien als ausreichend homogen beurteilt werden, insbesondere im Kontext der Betrachtung aller mHSPC-Patienten, welche im Versorgungskontext ebenfalls in ihrem Schweregrad variieren.

Studienzeitraum

Während die Randomisierung in die Studie ARCHES zwischen 2016 und 2018 stattfand, erstreckte sich die Rekrutierung in die Studie ENZAMET über den Zeitraum von 2014 bis 2017. Aufgrund des ähnlichen, teilweise sogar überlappenden Zeitraumes des Patienteneinschlusses in die beiden Studien ist kein verzerrender Effekt, beispielsweise aufgrund der Verfügbarkeit anderer Therapieoptionen, zu erwarten.

Fazit

Insgesamt werden die beiden Studienpopulationen als ausreichend homogen beurteilt, um diese gemeinsam in den indirekten Vergleich einzubeziehen. Die Unterschiede innerhalb des *Gleason Scores* und der Tumorlast und deren mögliche Einflüsse auf die Studienergebnisse werden im Rahmen der Heterogenitätsbetrachtung beurteilt.

Studie STAMPEDE (Studienarm C vs. Studienarm A)

Fragestellung

Die Studie STAMPEDE ist eine multinationale, mehrstufige, mehrarmige und multizentrische, randomisierte Plattformstudie der Phasen II und III (siehe Abbildung 127), welche unter anderem die Wirksamkeit durch Hinzunahme von Docetaxel zur Standardtherapie (ADT) + Prednisolon (Arm C) versus der Standardtherapie (ADT; Arm A) im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom untersuchte.

Zeitraum und eingeschlossene Patienten

Zwischen dem 05.10.2005 und dem 31.03.2013 wurden insgesamt 1.776 Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (592 Patienten in die Docetaxel-Gruppe und 1.184 Patienten in den Vergleichsarm). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 551 Patienten (Interventionsarm) versus 1.184 Patienten (Kontrollarm) mindestens eine Dosis Docetaxel + ADT bzw. ADT. Durchgeführt wurde die Studie STAMPEDE an insgesamt 120 Studienzentren im Vereinigten Königreich und in der Schweiz. In die beiden Behandlungsarme wurden männliche Erwachsene mit neu-diagnostiziertem, metastasierten oder lymphknotenpositiven oder lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-Prostatakarzinom (mit mindestens zwei der drei Kriterien: Tumorstadium T3/4, *Gleason-Score* 8–10 und PSA ≥ 40 ng/ml) oder Patienten, die bereits mit einer Radiotherapie oder einer Operation oder beidem vorbehandelt waren sowie ein Rezidiv mit Anzeichen einer Hochrisiko-Erkrankung aufwiesen, eingeschlossen. Alle Patienten waren für den Beginn einer langfristigen Hormontherapie vorgesehen. Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten im Studienarm C und Studienarm A besitzen aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes von Enzalutamid ausschließlich metastasierte Patienten eine Relevanz für die Nutzenbewertung. Die Anzahl an metastasierten Patienten betrug im Docetaxel-Arm 362 Patienten und im ADT-Arm 724 Patienten auf Basis der ITT-Population.

Randomisierung/Stratifizierung

Die Randomisierung erfolgte zentral anhand eines computergestützten Algorithmus im Verhältnis 2:1. Stratifiziert wurden die Patienten anhand des Randomisierungs-Zentrums (Krankenhaus), des Alters bei Randomisierung, des Vorhandenseins von Metastasen, der geplanten Strahlentherapie, einer Knotenbeteiligung, des WHO *Performance Status* (WHO PS), einer geplanten Hormontherapie und der regelmäßigen Anwendung von Aspirin oder eines anderen nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR). Die Verblindung der Zuteilung der Behandlung wurde als undurchführbar und von begrenztem Nutzen angesichts des primären Endpunktes angesehen.

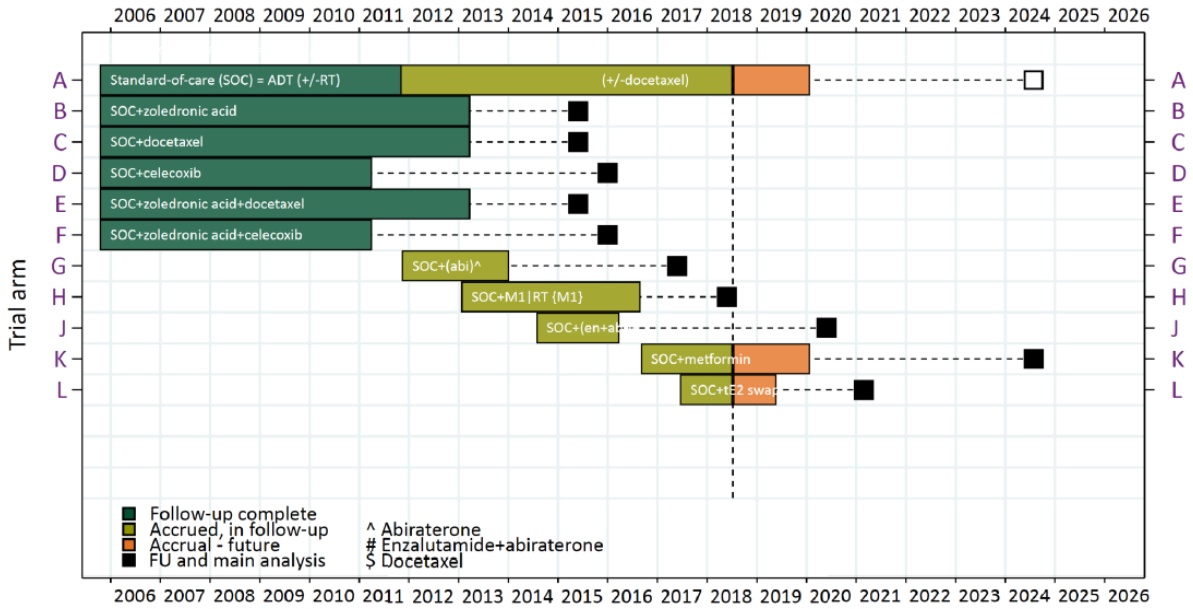


Abbildung 127: Übersicht zur Studie STAMPEDE
Quelle: entnommen aus (114)

Docetaxel wurde alle drei Wochen an Tag 1 in einer Dosierung von 75 mg/m^2 über maximal sechs Zyklen hinweg intravenös verabreicht. Die Entscheidung über eine begleitende Docetaxel Behandlung musste vor Randomisierung erfolgen und sollte im Randomisierungs-CRF erfasst sein. Die Docetaxel-Behandlung wurde im Median 2 Wochen nach Randomisierung bzw. 9 Wochen (Median) nach Beginn der ADT begonnen. Vor der Docetaxel-Infusion erhielten die Patienten eine gängige Prämedikation mit 8 mg Dexamethason zweimal täglich für zwei Tage, beginnend am Vorabend der Chemotherapie. Gleichzeitig erfolgte eine tägliche Behandlung mit Prednisolon 10 mg (2 mal 5 mg pro Tag). Es wurde keine Empfehlungen zur Verwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren in Verbindung mit Docetaxel abgegeben. Die Dosis von Docetaxel durfte maximal zweimal [auf 60 mg/m² und 45 mg/m²] reduziert werden. Dosierungen, welche aufgrund von Toxizitäten reduziert wurden, mussten nicht auf die Ausgangsdosis re-eskalatiert werden, auch nicht, wenn sich der Patienten von den Toxizitäten vollständig erholt hat. Alle sechs Zyklen der Docetaxel-Behandlung erhielten insgesamt 77 % der Patienten (456 Patienten). Wenn fünf oder weniger Zyklen verabreicht wurden, war dieser kürzere Behandlungszeitraum am häufigsten auf Toxizitäten zurückzuführen. Die Gabe von Docetaxel wurde insgesamt von 46 Patienten (8 %) nicht begonnen.

Studienmedikation

Die Standardtherapie bestand aus einer Hormontherapie mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten, welche nicht länger als 12 Wochen vor Randomisierung initiiert werden durfte. Die Orchiektomie war eine zulässige Alternative zur medikamentösen Therapie. In Tabelle 4-178 sind die geplanten Langzeit-Hormontherapien der metastasierten Patienten für

den jeweiligen Behandlungsarm gegenübergestellt. Die Gabe der Studienmedikation wurde abgebrochen, sobald eine Krankheitsprogression oder intolerable Nebenwirkungen auftraten.

Tabelle 4-178: Geplante Langzeit-Hormontherapie in der Studie STAMPEDE

	Docetaxel (M1, Arm C) (N = 362)	**ADT (M1, Arm A) (N = 724)**
LHRH-Agonist	77	157
LHRH-Antagonist	38	70
LHRH (nicht spezifiziert)	245	488
Orchiektomie	2	5
Maximale Androgenblockade	0	2
Bicalutamid	0	2
Quelle: (115)		

Analysepopulation

Die *Intention-to-Treat*-(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, befanden sich in der *Safety*-Population alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikationen im Interventionsarm oder Kontrollarm erhalten haben und sich einer Beurteilung von unerwünschten Ereignissen unterzogen haben. Diese wurden gemäß der begonnenen Behandlung, unabhängig von der Zuteilung der Behandlung, analysiert. Während die ITT-Population im Studienarm C 592 Patienten (darunter 362 metastasierte Patienten; mITT-Population) und im Studienarm A 1.184 Patienten (darunter 724 metastasierte Patienten; mITT-Population) umfasste, betrug die *Safety*-Population 550 Patienten (551 Patienten erhielten eine Dosis des Studienmedikamentes minus eines Patienten, welcher keine Beurteilung der Sicherheit erfuhr) versus 1.228 Patienten (1.282 Patienten erhielten eine Dosis des Studienmedikamentes minus 54 Patienten, welche keine Beurteilung der Sicherheit erfuhren). Die Abbildung 128 veranschaulicht die Verteilung der Patienten auf die Studienarme der Studie STAMPEDE, unter anderem in die Behandlungsarme A und C. Angaben zu den Patienten in der *Safety*-Population mit einer metastasierten Erkrankung je Behandlungsarm können der Literatur nicht entnommen werden.

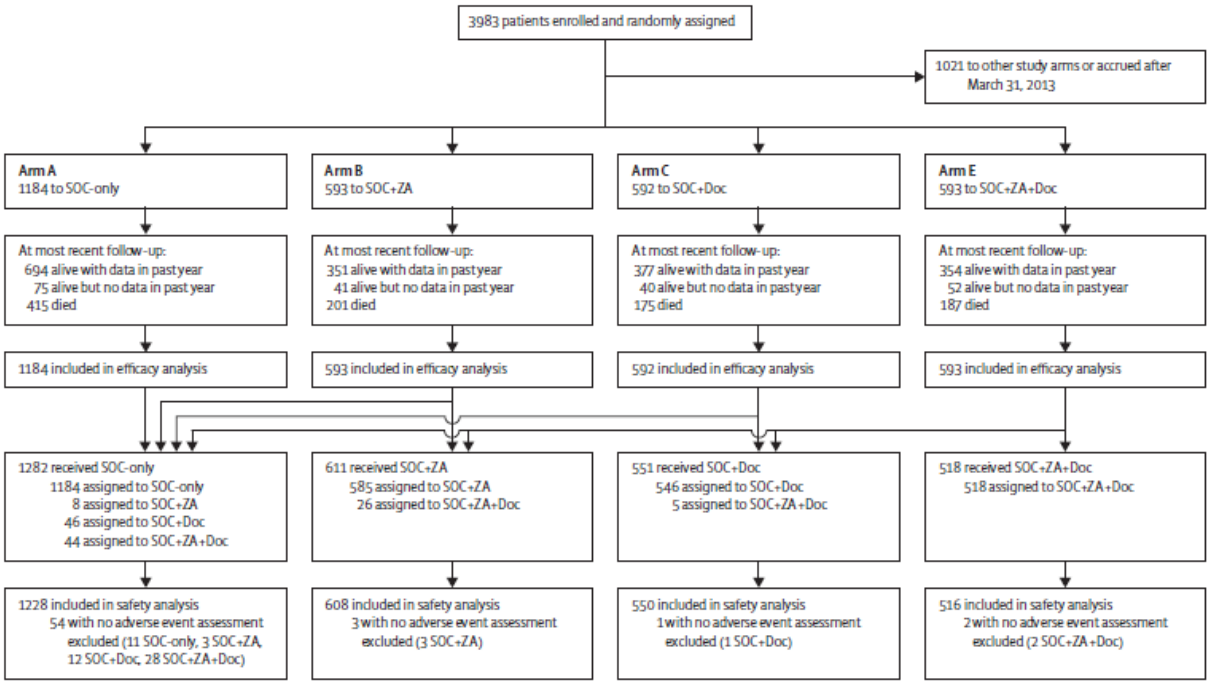


Abbildung 128: Flussdiagramm der Studie STAMPEDE
Quelle: entnommen aus (114)

Endpunkte

Aus dem mehrstufigen Studiendesign der Studie STAMPEDE resultierten für jede der drei Studienphasen (Pilotphase, Effektivitätsphase I–III und Effektivitätsphase IV) ein unterschiedlicher primärer sowie andere sekundäre Endpunkte. Das Durchlaufen der einzelnen Phasen war abhängig vom jeweils positiven Nachweis in der vorherigen Phase. Während in der Pilotphase die Sicherheit als primäres Zielkriterium definiert wurde, war dies in der Effektivitätsphase I–III das Überleben ohne Therapieversagen (sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben). In der Effektivitätsphase IV war das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt definiert. Zu den sekundären Endpunkten gehörten „Symptomatische skelettbezogene Ereignisse“, das „Progressionsfreie Überleben“, das „Prostatakarzinom-spezifische Überleben“, die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und PR25, EQ-5D-3L)“ und die „Sicherheit“.

Statistische Methoden

Das *Screening* fand 5 Wochen (35 Tage) vor Randomisierung statt. Die Stichprobengröße wurde unter Verwendung von *nstage* und Programmen in *Stata* Version 14 berechnet, welche das Design von MAMS-Studien ermöglichen. Unter der Annahme, dass der ADT-Arm ein medianes Überleben ohne Therapieversagen von 2 Jahren und ein medianes Gesamtüberleben zwischen 4 und 5 Jahren aufweist, wurde eine 25 %-ige relative Verbesserung (HR 0,75) sowohl für das Überleben ohne Therapieversagen als auch des Gesamtüberlebens angestrebt. Die akkumulierten Daten wurden von einem unabhängigen *Data Monitoring Committee,*

welches durch Leitlinien zum Studienabbruch bei fehlender Wirksamkeit geleitet wurde, überprüft. Die Wirksamkeitsanalysen jedes paarweisen Vergleichs der Behandlungsarme für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ erforderten etwa 400 Todesfälle im ADT-Arm für eine *Power* der Studie von 90 % und einem 2,5 %-igen einseitigen α (entsprechend einem zweiseitigen α von 5 %), mit insgesamt drei intermediären Analysen zum Überleben ohne Therapieversagen (ausgewertet im März 2010, April 2011 und Mai 2012). Der statistische Analyseplan wurde nach der Präsentation der Studien CHAARTED und GETUG-AFU 15 und vor Durchführung der primären Analyse dahingehend geändert, dass eine gesonderte Auswertung der Subgruppe der Patienten mit einer metastasierten Erkrankung bei der Randomisierung hinzugefügt wurde.

Die Patienten hatten ein *Follow-up* alle 6 Wochen über einen Zeitraum von 6 Monaten, alle 12 Wochen über 2 Jahre, alle 6 Monate über 5 Jahre hinweg und nachfolgend einmal pro Jahr. Der PSA-Wert wurde bei jedem *Follow-up* gemessen, über weitere Untersuchungen entschied der jeweilige Prüfarzt. Zudem wurden unerwünschte Ereignisse gemäß *Common Toxicity Criteria* (CTCAE, Version 3.0), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Reaktionen, Toxizitäten sowie Symptome erfasst. Die Datenbank wurde am 13. Mai 2015 gesperrt, mit einem Datenschnitt zum 4. März 2015.

Die mediane Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer betrug zum Zeitpunkt des Datenschnittes 43 Monate.

Patientenfluss

Für die vorliegende Studie STAMPEDE gehen aus den Publikationen keine ausreichenden Informationen für einen detaillierte Beschreibung des Patientenflusses der relevanten Studienarme C und A hervor.

Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation in der Studie STAMPEDE (Studienarm C versus Studienarm A)

Wie im Rahmen der Studienbeschreibung ausgeführt, sind für den indirekten Vergleich mit Enzalutamid aufgrund des Anwendungsgebietes ausschließlich Patienten mit einer metastasierten Erkrankung von Interesse. Konkret umfasst dabei die M1-Population 362 Patienten im Arm C und 724 Patienten im Arm A.

Die Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Gruppen ausgewogen (siehe Tabelle 4-168). Das mediane Alter der metastasierten Patienten der beiden Studienarme C (Docetaxel) und A (ADT) betrug 65 Jahre. Mit 75 % (Docetaxel + ADT) versus 72 % (ADT) wiesen dreiviertel der Patienten einen ECOG PS von 0 auf, die übrigen 25 % bzw. 28 % der Patienten hatten einen ECOG PS von 1 oder 2. Einen *Gleason Score* ≥ 8 wiesen 70 % der Patienten im Docetaxel + ADT-Arm versus 66 % der Patienten im ADT-Arm auf. Bei jeweils 12 % der Patienten war der *Gleason Score* bei Diagnose unbekannt. In der relevanten Patientenpopulation hatten 41 % (Docetaxel + ADT) bzw. 44 % (ADT) eine hohe Tumorlast

sowie 34 % (Docetaxel + ADT) bzw. 33 % (ADT) eine niedrige Tumorlast. Für die restlichen Patienten lagen keine Angaben vor. Der mediane PSA-Wert bei Randomisierung betrug in den beiden Armen mit 97 ng / ml (Docetaxel + ADT) versus 102,5 ng / ml (ADT). Im ADT-Arm war die Dauer der vorliegenden Prostatakarzinom-Erkrankung mit medianen 69 Tagen vergleichbar zum Docetaxel + ADT-Arm (Median: 73 Tage). Weiterhin wiesen die Behandlungsarme eine ähnliche Verteilung der Metastasenlokalisation auf. So traten mit 85 % (Docetaxel + ADT) versus 88 % (ADT) am häufigsten Knochenmetastasen, gefolgt von Metastasen in den Lymphknoten (28 % [Docetaxel + ADT] vs. 31 % [ADT]).

Studie CHAARTED

Fragestellung

Die Studie CHAARTED ist eine multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie, welche untersuchte, ob bei Patienten mit mHSPC eine frühe Behandlung mit Docetaxel + ADT gegenüber einer alleinigen ADT-Behandlung zu einem längeren Gesamtüberleben führte.

Zeitraum und eingeschlossene Patienten

Zwischen dem 28.07.2006 und dem 21.11.2012 wurden insgesamt 790 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (397 Patienten in die Docetaxel-Gruppe und 393 Patienten in den Vergleichsarm). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 782 Patienten (390 Patienten versus 392 Patienten) mindestens eine Dosis Docetaxel + ADT bzw. ADT. Durchgeführt wurde die Studie CHAARTED an insgesamt 343 Studienzentren in den Vereinigten Staaten. Die beiden Behandlungsarme umfassten erwachsene Männer mit einem metastasierten hormonsensitivem Prostatakarzinom mit einem ECOG *Performance Status* von 0–2 und einer Organfunktion, die es ermöglichte, geeignet für eine Docetaxel-Therapie zu sein.

Randomisierung/Stratifizierung

Die Patienten wurden mittels einer permutierten Block-Randomisierung den beiden Behandlungsgruppen zugeordnet. Stratifiziert wurden die Patienten nach Alter (< 70 Jahre versus ≥ 70 Jahre), ECOG *Performance Status* (PS 0 oder 1 versus PS 2), kombinierte Androgenblockade über mehr als 30 Tage (ja versus nein), Einnahme zugelassener Arzneimittel zur Verzögerung skelettaler Ereignisse (ja versus nein), Dauer der vorhergehenden ADT (< 12 Monate versus ≥ 12 Monate) sowie Tumorlast (hoch [viszerale Metastasen (extranodal) und / oder Knochenmetastasen, sowie mindestens vier oder mehr Knochenmetastasen liegen vor, von welchen sich mindestens eine außerhalb der Wirbelsäule und des Beckens befindet] versus niedrig).

Studienmedikation

Docetaxel wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² intravenös jeweils am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus über 6 Zyklen hinweg appliziert. Die Dosis von Docetaxel durfte maximal zweimal (auf 65 mg/m² und 55 mg/m²) reduziert werden. Dosisanpassungen wurden gemäß dem Organsystem vorgenommen, das den größten Grad an Toxizitäten aufwies. Diese wurden gemäß den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE; Version 3.0 bis September 2011 und danach Version 4.0) des *National Cancer Institute* (NCI) eingestuft. Wenn eine Dosis aufgrund toxischer Wirkungen reduziert wurde, wurde sie nachfolgend nicht erhöht, und Docetaxel wurde abgesetzt, wenn die Verabreichung länger als 3 Wochen nach dem geplanten Dosierungstag verzögert wurde. Die Verwendung von Wachstumsfaktoren hing von der Entscheidung des Prüfarztes ab. Zusätzlich musste eine Prämedikation eingenommen werden: 8 mg Dexamethason wurden oral jeweils 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Verabreichung von Docetaxel gegeben. Zudem war es von Bedeutung, den Patienten Calciumkarbonat (oral, 500 mg) sowie Vitamin D (mindestens 400 IE) täglich zu verabreichen. Eine tägliche Gabe von Prednison war hingegen nicht notwendig. Die Einnahme von Diphenhydramin war optional. Patienten, welche eine Docetaxel-Behandlung erhalten sollten, mussten innerhalb von sieben Werktagen vor Beginn der Docetaxel-Therapie in die Studie randomisiert werden.

Eine ADT wurde sowohl für den Interventions- als auch für den Kontrollarm vom Arzt zu Behandlungsbeginn bestimmt und bestand aus einer medikamentösen Kastration mittels LHRH-Analoga oder durch eine chirurgische Kastration. Die gleichzeitige maximale Androgenblockade mit NSAA war gemäß Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Dosisanpassungen der ADT waren nicht zulässig. Eine vorherige adjuvante ADT war erlaubt, wenn die Therapiedauer 24 Monate oder weniger andauerte und die Progression mehr als 12 Monate nach Abschluss der Therapie stattgefunden hatte. Die ADT durfte bis zu 120 Tage vor Randomisierung in die Studie begonnen werden. Antiandrogene (z. B. Bicalutamid oder Flutamid) konnten zusätzlich, jedoch nicht als alleinige Hormontherapie, zur ADT verabreicht werden. Antiandrogene in Kombination mit 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren waren ebenfalls nicht als Einzeltherapie erlaubt. Der Prüfarzt konnte diese Wirkstoffklasse als Einzelwirkstoff ≤ 28 Tage vor einer medizinischen Kastration verabreichen, um den Testosteronschub im Zusammenhang mit LHRH-Agonisten entgegenzuwirken. Das 120-Tage-Fenster der Androgendeprivation oder der Hormontherapie begann mit entweder der Gabe des Antiandrogens oder der LHRH-Therapie. Ein Wirkstoff wie z. B. Ketoconazol konnte zusätzlich verabreicht werden, wenn dringende Kontrolle über das Karzinom erforderlich war, jedoch musste die Gabe des Wirkstoffes vor der Randomisierung abgebrochen werden. Zudem war eine diskontinuierliche Hormontherapie nicht erlaubt.

Analysepopulation

Die beiden Populationen *Intention-to-Treat*-(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 der Studienmedikationen (Docetaxel oder ADT) erhalten haben. Während sich in der ITT-Population 397 Patienten (Docetaxel) versus 393 Patienten (ADT) befanden, umfasste die *Safety*-Population 390 Patienten (Docetaxel) versus 392 Patienten (ADT).

Endpunkte

Primärer Endpunkt war das „Gesamtüberleben (OS)“, welches definiert war als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes aus jeglichem Grund. Die sekundären Endpunkte der Studie bestanden aus der „Zeit bis zur klinischen Progression“ (definiert als radiographische oder symptomatische Verschlechterung, die auf die Erkrankung zurückzuführen ist), der „Zeit bis zur Entwicklung einer hormonrefraktären Erkrankung“, der „Zeit bis zur serologischen Progression“, dem „biochemischen Ansprechen nach 6 und 12 Monaten“, der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-P“, dem „PSA-Wert“ und der „Sicherheit“.

Statistische Methoden

Angaben zum *Screening*-Zeitraum konnten den Publikationen zur Studie CHAARTED nicht entnommen werden. Während den Patienten im Interventionsarm Docetaxel maximal über 6 Zyklen hinweg verabreicht wurde, wurden die Behandlungen (Intervention oder Kontrolle) ansonsten fortgesetzt bis außergewöhnliche medizinische Umstände oder inakzeptable Toxizitäten eintraten oder die Patienten die Einwilligung zurückzogen. Alle Patienten wurden bis zum Zeitpunkt des Nachweises einer hormonrefraktären Erkrankung nachbeobachtet. Danach wurden die Patienten hinsichtlich des Überlebens für bis zu 10 Jahre ab dem Zeitpunkt der Randomisierung verfolgt. Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, wurden alle 3 Wochen während der Docetaxel-Verabreichung und danach alle 3 Monate bezüglich der Zeit bis zur Progression sowie Gesamtüberleben nachbeobachtet. Die Patienten im Kontrollarm wurden alle 12 Wochen untersucht und erhielten nachfolgend bei Progression eine Chemotherapie gemäß Prüfarzt. Im Rahmen der regelmäßigen Nachbeobachtungen wurden körperliche Untersuchungen, Erhebungen der Vitalzeichen, Erhebungen der Lebensqualität (FACT-P, FACT-Taxane, FACIT-F und BPI) und Messungen des PSA-Wertes durchgeführt. Eine Übersicht über das Studiendesign bietet Abbildung 129.

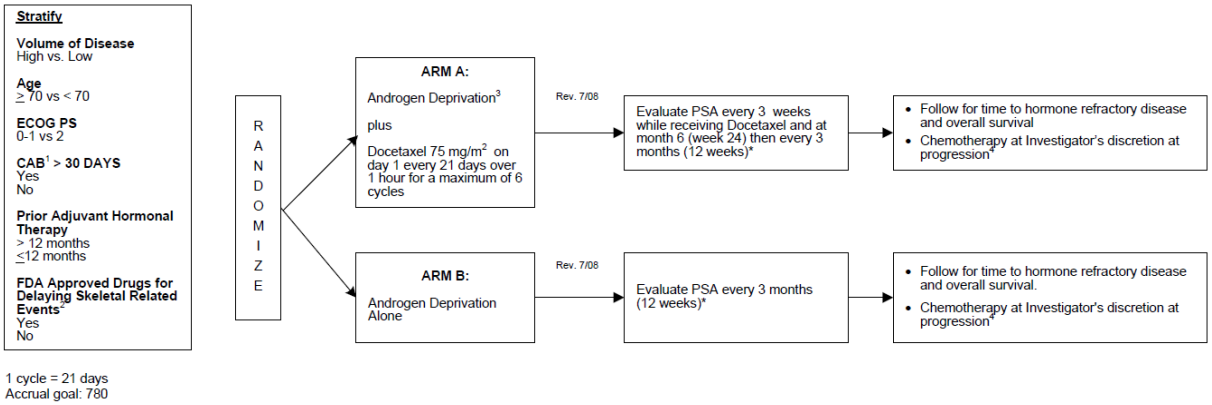


Abbildung 129: Schema der Studie CHAARTED
Quelle: entnommen aus (110)

Das statistische Design der Studie musste insgesamt zweimal grundlegend angepasst werden, da zunächst die Studienpopulation lediglich Patienten mit hoher Tumorlast umfassen sollte. Neue Berechnungen zur Fallzahl waren demnach für den Einschluss von Patienten mit niedriger Tumorlast notwendig, wodurch sich die geplante Anzahl an Patienten von 568 auf 600 Patienten erhöhte. Es wurde angenommen, dass Patienten mit einer hohen Tumorlast einen Anteil von 50 % ausmachen. Die letzte Änderung des statistischen Designs fand im Dezember 2011 statt, als bereits 579 Patienten in die Studie randomisiert worden waren, und basierte auf aktuelleren Studiendaten zum medianen Überleben des Patientenkollektivs, sodass eine Anpassung des geplanten Gesamtüberlebens notwendig war. So lag das mediane OS in der Studie S9346 unter den Patienten mit einer hohen Tumorlast bei 33 Monaten und unter den Patienten mit niedriger Tumorlast bei 67 Monaten. Weiterhin war aus einem Bericht des *Monitoring*-Komitees für Daten und Sicherheit vom September 2011 ersichtlich, dass 70 % der eingeschlossenen Patienten eine hohe Tumorlast aufwiesen. Der finale statistische Analyseplan umfasste somit eine Gesamtanzahl an 780 Studienteilnehmern (70 % hohe Tumorlast, 30 % niedrige Tumorlast. Mit einer *Power* von 80 % und einem einseitigen α von 0,025 (*Log-Rank*-Test) sollte ein Unterschied des medianen OS von 33,3 % zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden. Interimsanalysen sollten vor allen halbjährlichen Sitzungen des Monitoring-*Komitees* für Daten und Sicherheit durchgeführt werden, beginnend, wenn ungefähr 25 % der geplanten vollständigen Informationen vorlagen und fortlaufend, bis entweder die Kriterien für ein vorzeitiges Studienende erfüllt wurden oder vollständige Informationen vorliegen (nach 399 Todesfällen). Die Informationen aus den Interimsanalysen wurden von Mitgliedern des unabhängigen Monitoring-*Komitees* für Daten und Sicherheit geprüft, welches nachfolgend entschied, ob die Studie abgebrochen und die Ergebnisse frühzeitig berichtet werden sollten.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes des Gesamtüberlebens (23.12.2013) war ein medianes *Follow-up* von 28,9 Monaten erreicht. Die übrigen Angaben zu den Daten basieren auf dem Datenstand vom 23.12.2014.

Patientenfluss

Insgesamt haben 335 Patienten im Docetaxel-Arm und 392 Patienten im ADT-Arm die Behandlung abgeschlossen. Im Docetaxel-Arm der Studie CHAARTED haben insgesamt 62 Patienten die Behandlung nicht wie geplant abgeschlossen. Die drei häufigsten Gründe waren unerwünschte Ereignisse (30 Patienten), Krankheitsprogression (12 Patienten) und das Ausbleiben der Behandlung (7 Patienten). Für den ADT-Arm wurden die Abbrüche nicht erhoben, aus diesem Grund ist eine Vergleichbarkeit mit dem Docetaxel-Arm bezüglich der Anzahl an Abbrüchen sowie Abbruchgründe nicht möglich. Es ist lediglich bekannt, dass ein Patient seine Einwilligung zurückzog und deshalb die Behandlung nicht beendete (siehe Tabelle 4-179).

Tabelle 4-179: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie CHAARTED

	Docetaxel + ADT (N = 397)	**ADT (N = 393)**
Safety-Population	390	392
Behandlung abgeschlossen	335	392[a]
Behandlung nicht abgeschlossen	62	1
Primärer Grund für den Abbruch der Studie		
Krankheitsprogression	12	0
Unerwünschtes Ereignis	30	0
Tod	2	0
Rücknahme der Einwilligungserklärung	5	1
Entscheidung des Arztes	3	0
Behandlung nicht begonnen	7	0
Komplikation der Erkrankung	1	0
Non-Compliance	1	0
Nur Abbruch der Chemotherapie	1	0

Quelle: (95)

a: Im Kontrollarm wurden die Abbrüche nicht erhoben, deshalb wurde nur ein Patient erfasst, der die Studie nicht abgeschlossen hat.

Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation in der Studie CHAARTED

Die Kriterien für den indirekten Vergleich mit Enzalutamid stimmen mit den Charakteristika aller in die Studie eingeschlossenen Patienten überein, wodurch die Studie als Ganzes eine Relevanz für die Nutzenbewertung erlangt. Die ITT-Population umfasste dementsprechend 397 Patienten (Docetaxel + ADT) versus 393 Patienten (ADT).

Die Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Gruppen ausgewogen (siehe Tabelle 4-168). Das mediane Alter betrug in der Docetaxel-Gruppe 64 Jahre (Spanne zwischen 36 und 88 Jahren) und in der ADT-Gruppe 63 Jahre (Spanne zwischen 39 und 91 Jahren). 86,6 % der Patienten im Docetaxel + ADT-Arm bzw. 84,0 % der Patienten im ADT-Arm waren weiß. Mit einem Anteil in Höhe von 69,8 % (Docetaxel + ADT) vs. 69,2 % (ADT) wies die Mehrheit je Behandlungsarm einen ECOG *Performance Status* von 0 auf. Eine hohe Tumorlast war in beiden Behandlungsarmen in etwa gleich verteilt (66,2 % [Docetaxel + ADT] vs. 63,6 % [ADT]). Circa 60 % der Patienten hatten einen *Gleason Score* von 8 oder höher. In beiden Gruppen hatten jeweils 72,8 % der Patienten keine vorherige lokale Therapie gegen das Prostatakarzinom mit dem Ziel kurativer (anstatt palliativer) Wirkung erhalten. Unter den Patienten, die die ADT vor der Randomisierung begannen, betrug die mediane Zeit zwischen dem Beginn der ADT und der Randomisierung in der Docetaxel + ADT-Gruppe 1,2 Monate (Spanne zwischen 0,03 und 3,9 Monaten) und in der ADT-Gruppe 1,3 Monate (Spanne zwischen 0,03 und 3,9 Monaten). Der Anteil an viszeralen Metastasen lag in der Studie CHAARTED bei 14,4 % (Docetaxel + ADT) bzw. 16,8 % (ADT) zu Studienbeginn.

Vergleichbarkeit der Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED

Behandlung (Brückenkomparator)

Die zu untersuchende Fragestellung bezieht sich auf die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich zur konventionellen ADT, mit oder ohne einem NSAA, in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen *(M1-Stadium)*. Neben der Beurteilung im Rahmen der Möglichkeit des direkten Vergleichs der Studie ENZAMET (siehe Abschnitt 4.3.1), wird nachfolgend die Fragestellung zusätzlich anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs (ITC) nach Bucher beurteilt.

Anhand der durchgeführten systematischen Literaturrecherche stehen für den indirekten Vergleich die Studie ARCHES und ENZAMET (Intervention: Enzalutamid) und die Studien STAMPEDE und CHAARTED (Intervention: Docetaxel) zur Verfügung, welche als Brückenkomparator jeweils eine ADT, mit oder ohne einem NSAA, aufweisen. Die MAB wird sowohl in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie als auch in den internationalen Leitlinien, wie z. B. der *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) als Therapieoption genannt. (11, 116) Weiterhin sah der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Abirateronacetat zur Behandlung des neu-diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC die MAB als Therapieoption an. (40) Der G-BA betonte hier den optionalen Charakter der NSAA-Gabe (*„[…]die konventionelle Androgendeprivation, gegebenenfalls in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) […]“*). (40)

In beiden Studien zu Enzalutamid bestand der Interventionsarm aus Enzalutamid (täglich 160 mg [4 x 40 mg] in oraler Form) zusammen mit einer ADT (Beibehaltung der bisherigen ADT [bilaterale Orchiektomie] oder medikamentöse Kastration mittels eines LHRH-Analogons). Im Kontrollarm erhielten alle Patienten – analog zum Interventionsarm – eine ADT. In der Studie ENZAMET erhielten die Patienten zusätzlich zur ADT noch ein NSAA. Grunsätzlich war es zudem allen Patienten in der Studie ENZAMET – in Abhängigkeit der Entscheidung des Prüfarztes – möglich, eine begleitende Docetaxel-Therapie zu erhalten. Allerdings wurden in der zugrundeliegenden Patientenpopulation alle diejenigen Patienten der Studie ENZAMET nicht berücksichtigt, welche für eine begleitende Docetaxel-Therapie stratifiziert wurden.

Die Studien ARCHES und ENZAMET werden hinsichtlich der Behandlungen demnach als vergleichbar und hinreichend homogen angesehen.

Bezüglich der Docetaxel-Studien stimmte die Verabreichung in den Studien CHAARTED und STAMPEDE mit der zugelassenen Dosierung von Docetaxel sowie dem ehemaligen *Off-Label* Beschluss des G-BA überein. (2, 117)

Der Brückenkomparator der ADT war in allen Studien gleichermaßen (medikamentöse Therapie mittels LHRH-Analoga oder eine chirurgische Kastration) definiert.

Demographische Charakteristika der Studien- bzw. relevanten Patientenpopulationen

Für den zugrundeliegenden indirekten Vergleich gegenüber Docetaxel wurde die Studienpopulation ARCHES auf Patienten mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn eingeschränkt. Innerhalb der Studie ENZAMET wurde auf diejenigen Patienten eingeschränkt, die während der Behandlungsphase keine begleitende Docetaxel-Gabe erhalten haben. Während die Studie CHAARTED lediglich metastasierte mHSPC-Patienten eingeschlossen hatten, wurde im indirekten Vergleich ausschließlich die M1-Population der Studie STAMPEDE betrachtet.

Das Merkmal „Alter“ war sowohl innerhalb der Studien als auch zwischen den Studien vergleichbar. Während das mediane Alter in der Studie ARCHES 69,5 Jahre (Enzalutamid + ADT) vs. 69,4 Jahre (Placebo + ADT) bzw. in der Studie ENZAMET 70,0 Jahre (Enzalutamid + ADT) vs. 71,0 Jahre (NSAA + ADT) betrug und damit etwas höher als in den Vergleichsstudien lag, betrug dieses in der Studie CHAARTED im Median 64 Jahre (Docetaxel + ADT) bzw. 63 Jahre (ADT) sowie in beiden Behandlungsarmen der M1-Population der Studie STAMPEDE im Median 65 Jahre.

Die Studienteilnehmer in der Studie ARCHES waren überwiegend kaukasischer (84,4 % [Enzalutamid + ADT] versus 83,1 % [Placebo + ADT]) und der restliche Anteil mit 13,9 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 14,7 % (Placebo + ADT) an Patienten fast ausschließlich asiatischer Herkunft. Ein ähnlicher Anteil an Kaukasiern war ebenso in der Studie CHAARTED zu beobachten (86,6 % [Docetaxel + ADT] vs. 84,0 % [ADT]). Angaben für die Studie STAMPEDE und ENZAMET liegen nicht vor.

Im Gegensatz zu den Studien ENZAMET, CHAARTED und STAMPEDE wurden in die Studie ARCHES ausschließlich Patienten mit einem ECOG *Performance Status* von 0 und 1 eingeschlossen. Je Behandlungsarm konnte jeweils knapp ein Viertel der Patienten in der Studie ARCHES dem Status 1 zugeordnet werden (21,3 % [Enzalutamid + ADT] versus 23,7 % [Placebo + ADT]), alle anderen Patienten wiesen einen ECOG Status 0 (78,7 % [Enzalutamid + ADT] vs. 76,3 % [Placebo + ADT]) auf. Auch in der Studie ENZAMET wies die Mehrheit der Patienten je Behandlungsarm einen ECOG Status von 0 auf (71,5 % [Enzalutamid + ADT] vs. 73,8 % [NSAA + ADT]). Der Anteil an Patienten mit einem ECOG Status 2 war mit 1,6 % je Behandlungsarm gering. Auch in der Studie CHAARTED (Status 2: jeweils 1,5 %) war der Anteil an Patienten mit einem ECOG Status von 2 gering. Der Anteil mit einem ECOG Status von 0 war in der Studie CHAARTED mit 69,8 % (Docetaxel + ADT) vs. 69,2 % (ADT) ähnlich dem in ENZAMET. Der Studie STAMPEDE liegt ebenfalls der ECOG PS zugrunde, mittels dessen fast dreiviertel (75 % bzw. 72 %) der Patienten in einen ECOG PS von 0 kategorisiert wurde. Die restlichen 25 % (Docetaxel) bzw. 28 % (ADT) der Patienten wiesen einen ECOG PS von 1 oder 2 auf.

Eine Ähnlichkeit der Studienpopulationen zeigte sich auch hinsichtlich der Patienten mit einem *Gleason Score* ≥ 8. Dieses Kriterium wiesen in der Studie ARCHES mehr als zwei Drittel aller Patienten (71,2 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 68,0 % [Placebo + ADT]) auf. In der Studie ENZAMET lag der Anteil mit 54,0 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 50,2 % (NSAA + ADT) etwas niedriger als in der Studie ARCHES. Insgesamt ist auch in der Studie ENZAMET von einem höheren Anteil auszugehen, wenn man den Anteil in Höhe von 12,3 %

(Enzalutamid + ADT) bzw. 15,7 % (NSAA + ADT) mit einem unbekannten *Gleason Score* beachtet. In der Studie STAMPEDE (M1-Population) war der Anteil an Patienten mit einem *Gleason Score* ≥ 8 mit 70 % (Docetaxel) bzw. 66 % (ADT) ähnlich zur Studie ARCHES. Ein ähnlicher Anteil konnte mit 60,7 % (Docetaxel + ADT) bzw. 61,8 % (ADT) ebenfalls in der Studie CHAARTED beobachtet werden, wenn man berücksichtigt, dass der Anteil an Patienten mit einem unbekanntem *Gleason Score* 9,8 % (Docetaxel + ADT) bzw. 11,7 % (ADT) betrug.

In Bezug auf das Charakteristikum einer niedrigen bzw. hohen Tumorlast zeigten sich die Behandlungsarme der Studien ebenfalls in einer ähnlichen Größenordnung. Unter den mHSPC-Patienten in der Studie ARCHES mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn wurde bei 63,8 % [Enzalutamid + ADT] versus 67,0 % [Placebo + ADT] eine hohe Tumorlast diagnostiziert, der restliche Anteil an Patienten hatte dementsprechend eine niedrige Tumorlast. Mit einem Anteil an Patienten mit einer hohen Tumorlast (66,2 % [Docetaxel + ADT] vs. 63,6 % [ADT]) in der Studie CHAARTED, kann dieser als vergleichbar angesehen werden. Auch im Rahmen der Studie STAMPEDE hatte ein etwas höherer Anteil an Patienten (41 % [Docetaxel + ADT] vs. 44 % [ADT]) eine hohe Tumorlast. Bei 34 % (Docetaxel + ADT) bzw. 33 % (ADT) der Patienten wurde eine niedrige Tumorlast diagnostiziert und für den übrigen Anteil an Patienten lagen keine Informationen zur Tumorlast vor. Bedingt durch die Selektion der Patienten ohne eine begleitende Docetaxel-Behandlung in der Studie ENZAMET lag der Anteil an mit einer hohen Tumorlast (36,9 % [Enzalutamid + ADT] vs. 37,7 % [NSAA + ADT]) im Vergleich zu den anderen Studien etwas niedriger.

Eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ARCHES, ENZAMET und CHAARTED ergab sich auch hinsichtlich eines Beginns der ADT vor Randomisierung. In der Studie ARCHES erhielt der überwiegende Anteil an Patienten beider Behandlungsarme entweder zuvor keine vorherige Therapie mit einer ADT (7,3 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 10,4 % [Placebo + ADT]) oder der Beginn lag weniger als drei Monate (72,8 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 69,5 % [Placebo + ADT]) zurück. Demnach erhielt lediglich etwa ein Fünftel aller Patienten bereits eine ADT für mehr als drei Monate vor Studieneinschluss. Auch in der Studie ENZAMET war der Anteil an Patienten mit einer ADT für länger als drei Monate vor Randomisierung mit 12,3 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 6,7 % (NSAA + ADT) gering. In der Studie CHAARTED lag der Anteil an Patienten, welche keine ADT vor Randomisierung erhalten haben bei 12,8 % (Docetaxel + ADT) bzw. 13,2 % (ADT). Unter den Patienten, die die ADT vor der Randomisierung begannen, betrug die mediane Zeit zwischen dem Beginn der ADT und der Randomisierung in der Docetaxel + ADT-Gruppe 1,2 Monate (Spanne zwischen 0,03 und 3,9 Monaten) und in der ADT-Gruppe 1,3 Monate (Spanne zwischen 0,03 und 3,9 Monaten). Demnach hat ebenso der überwiegende Anteil an Patienten eine ADT weniger als 3 Monate vor Randomisierung erhalten.

Insgesamt lassen sich für einen Großteil der Charakteristika in den jeweiligen Studienpopulationen keine bedeutenden Unterschiede feststellen, weshalb diese sowohl für eine Betrachtung im indirekten Vergleich als auch für ein Pooling innerhalb der Studien zu Enzalutamid bzw. Docetaxel als ausreichend homogen beurteilt werden.

Studienzeitraum

Der Beginn der Rekrutierung von Patienten fand zwischen den Docetaxel-Studien jeweils in einem Zeitraum von 2 Jahren (2005–2006) statt. Der Beginn der Rekrutierung der Patienten in der Studie ARCHES (Patienteneinschluss seit März 2016) bzw. ENZAMET (Patienteneinschluss seit März 2014) lag damit 8–12 Jahre später. Nichtsdestotrotz änderte sich in diesem Zeitraum der Einsatz der ADT im Versorgungskontext nicht, wodurch kein verzerrender Einfluss durch den Brückenkomparator zu erwarten ist.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die vier Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED wurden die nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte identifiziert, die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt und in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen werden. In Abhängigkeit der in den öffentlich verfügbaren Publikationen dargestellten patientenrelevanten Endpunkte, konnten teils nur einzelne Studien in die Vergleiche einbezogen werden:

Mortalität

- Gesamtüberleben (ARCHES, ENZAMET, CHAARTED, STAMPEDE [M1])

Morbidität

- Symptomatisches skelettales Ereignis (ARCHES, STAMPEDE [M1])
- Zeit bis zur Kastrationsresistenz (ARCHES, CHAARTED)
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (ENZAMET, STAMPEDE [M1])
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 (ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE [M1])

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-P (ARCHES, CHAARTED)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (ENZAMET, STAMPEDE [M1])
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 (ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE [M1])

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (ARCHES, STAMPEDE [M1])
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (ARCHES, STAMPEDE [M1])
    - Einschließlich ENZAMET bei den SUE nach SOC und PT
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse (ARCHES, STAMPEDE [M1])
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE [M1])

Lagen für die Intervention (Enzalutamid) oder die ZVT (Docetaxel) Ergebnisse zu mehreren Studien je Endpunkt vor, gingen die gepoolten Ergebnisse der Studien in den indirekten Vergleich ein.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Alle vier Studien wurden als multinationale, multizentrische RCT geplant. Es wird eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen. Zudem gibt es keine Anhaltspunkte, warum sich die Patienten in Deutschland in ihren Charakteristika von den Studienpopulationen unterscheiden sollten.

Fazit

Auf Basis der zuvor beschriebenen Angaben zu den einzelnen Studien werden diese als hinreichend vergleichbar angesehen, um diese in den indirekten Vergleich einzuschließen und zu berücksichtigen.

4.3.2.1.2.2 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 4-180: 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			
ARCHES	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
STAMPEDE (M1)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CHAARTED	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

In der Studie ARCHES fand die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 nach erfolgter *Screening*-Periode statt. Die Probanden wurden beim *Screening* im IRT erfasst, um eine Probandennummer zu generieren. Die Randomisierungsnummer wurde auf der Grundlage der vom IRT erhaltenen Informationen vergeben. Die Behandlung wurde daraufhin zufällig auf den Enzalutamid + ADT-Arm oder Placebo + ADT-Arm durch das IRT-System zugeordnet und die Verdeckung der Gruppenzuteilung folglich 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 waren die Enzalutamid- und Placebo-Kapseln oder Tabletten 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. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Effekte identifiziert.

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

Studie ENZAMET

In der Studie ENZAMET fand die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 nach erfolgter *Screening*-Periode statt. Die Probanden wurden beim *Screening* im gesicherten, zentralisierten Randomisierungssystem erfasst, welches einen Patienten entweder dem Enzalutamid-Arm oder dem NSAA-Arm mithilfe einer einfachen Randomisierung (im Verhältnis 1:1) zuordnete, sofern der Unterschied zwischen den Gruppen in der Gesamtanzahl für dieses Stratifikationsprofil des Patienten innerhalb von ± 3 lag. Anderenfalls wurde dieser Patient der Gruppe mit der kleineren Gesamtanzahl zugeordnet.

Bei der Studie ENZAMET handelt es sich um eine offene Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfärzte verblindet waren. Allerdings betrachtete die *Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group* die nicht verblindeten Wirksamkeitsergebnisse als hochsensible Informationen und ergriff angemessene Maßnahmen, um sie vertraulich zu behandeln. Der Zugriff auf die Daten der Behandlungszuordnung wurde eingeschränkt, um so eine Verzerrung zu minimieren. Entwürfe von Tabellen / Analysen zu Wirksamkeitsendpunkten sollten für die Überprüfung durch das *Independent Data and Safety Monitoring Committee* unter Verwendung von *Dummy*-Behandlungszuweisungen erstellt oder gepoolt für die randomisierten Behandlungsgruppen dargestellt werden. Anlässe, in denen Tabellierungen / Analysen von Wirksamkeitsendpunkten entsprechend der tatsächlichen Behandlungszuordnung (für eine Zwischenanalyse und / oder die finale Analyse durch das *Independent Data and Safety Monitoring Committee*) erstellt wurden, sollten dokumentiert werden. Eine zentrale klinische Überprüfung der Ergebnisse der Endpunkte wurde durchgeführt, ohne dass die Behandlungszuweisungen in den Überprüfungsergebnissen enthalten waren. Der Zugang zur Analyse-Programmierumgebung war auf befugtes Personal beschränkt.

Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Effekte identifiziert.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als niedrig eingestuft.

Studie STAMPEDE (M1)

In der Studie STAMPEDE erfolgte die Randomisierung zentral anhand eines computergestützten Algorithmus (entwickelt von der *Medical Research Council Clinical Trials Unit*) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Randomisierungs-Zentrum, das Alter bei Randomisierung [< 70 vs. ≥ 70 Jahre], das Vorhandensein von Metastasen [ja vs. nein], eine geplante Strahlentherapie [ja vs. nein], Lymphknotenbefall [negativ vs. intermediär vs. positiv], der WHO *Performance Status* [0 vs. ≥ 1] und eine Langzeitanwendung von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Anthirheumatika [ja vs. nein]).

Die Studie STAMPEDE ist eine offene Studie, bei der weder die Patienten noch die Behandler bezüglich der jeweiligen Behandlung verblindet waren. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es konnten aus den Publikationen auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte ermittelt werden.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

Studie CHAARTED

In der Studie CHAARTED wurde die Randomisierung im Verhältnis 1:1 mittels einer permutierten Block-Randomisierung durchgeführt. Die Randomisierung wurde über ein zentrales web-basiertes Patienten-Registrierungsprogramm durchgeführt. Stratifiziert wurden die Patienten nach Alter (< 70 Jahre versus ≥ 70 Jahre), ECOG *Performance Status* (PS 0 oder 1 versus PS 2), kombinierte Androgenblockade über mehr als 30 Tage (ja versus nein), Einnahme zugelassener Arzneimittel zur Verzögerung skelettaler Ereignisse (ja versus nein), Dauer der vorhergehenden ADT (< 12 Monate versus ≥ 12 Monate) sowie Tumorlast (niedrig versus hoch).

Die Studie CHAARTED ist eine offene Studie, bei der weder die Patienten noch die Behandler bezüglich der jeweiligen Behandlung verblindet waren. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es konnten aus den Publikationen auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte ermittelt werden.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

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 4-181: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Gesamtüberleben (OS)**	**Symptomatisches skeletales Ereignis (SSE)**	**Zeit bis zur Kastrationsresistenz**	**Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**	**Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25**	**Unerwünschte Ereignisse**	**Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)**	**Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**
ARCHES	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
ENZAMET	ja	nein	nein	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja[a]	nein	ja
STAM-PEDE (M1)	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CHAAR-TED	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
a: nur für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT												

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“– indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – 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 3 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 4.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-182: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Gesamtüberleben (OS)“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT + ggf. NSAA
2	ARCHES	•		•
	ENZAMET	•		•
2	STAMPEDE (M1)		•	•
	CHAARTED		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

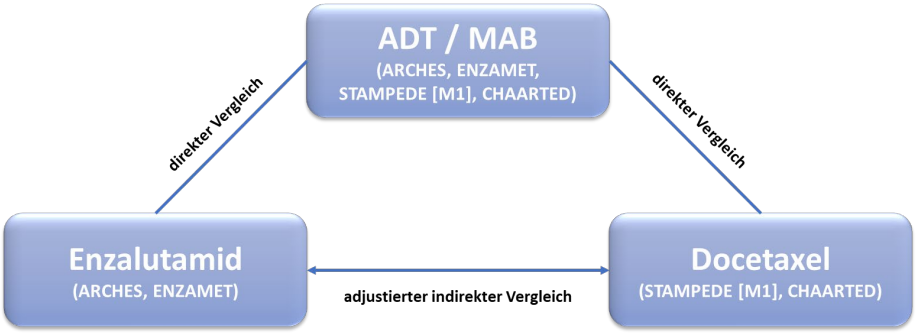


Abbildung 130: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“

Die Bewertung des Endpunktes „Gesamtüberleben (OS)“ im indirekten Vergleich erfolgt auf Basis der Enzalutamid-Studien ARCHES und ENZAMET sowie den Docetaxel-Studien STAMPEDE (ausschließlich die metastasierten Patienten [M1] des Studienarmes A und C) und CHAARTED über den Brückenkomparator der ADT + ggf. NSAA.

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

Tabelle 4-183: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben (OS)“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen. Für Patienten, welche zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben waren, wurde die Gesamtüberlebenszeit zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem der Patient am Leben war oder dem Datum des Datenschnittes der Analyse, je nachdem was zuerst eintrat, zensiert. Der Überlebensstatus wurde nach Abbruch der Studienmedikation im Rahmen einer Langzeitnachbeobachtung, welche alle 12 Wochen stattfand, dokumentiert. Die Langzeitnachbeobachtung konnte über eine klinische Visite oder auch ein Telefoninterview erfolgen. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
ENZAMET	Das Gesamtüberleben war definiert als der Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes aus jeglichem Grund. Für Patienten, welche zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben waren, wurde die Gesamtüberlebenszeit zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem der Patient am Leben war oder dem Datum des Datenschnittes der Analyse, je nachdem was zuerst eintrat, zensiert. Der Überlebensstatus wurde nach Abbruch der Studienmedikation im Rahmen einer Langzeitnachbeobachtung, welche alle 12 Wochen stattfand, mittels einer Studienvisite untersucht. Sofern der Patient die Studienvisiten beenden wollte, wurde dieser gebeten zu erlauben, dass der Patientenstatus periodisch über kontinuierliche Studienvisiten oder Telefonkontakt oder über den Hausarzt, medizinische Patientenakten, regionsspezifische Krebs- und/oder Sterberegister nachvollzogen wird. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
STAMPEDE (M1)	In der Studie STAMPEDE wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Die Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis aufwiesen, wurden zensiert. Das *Hazard Ratio* sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Zu den Stratifizierungsfaktoren gehörten das Randomisierungs-Zentrum, das Alter bei Randomisierung (< 70 vs. ≥ 70 Jahre), das Vorhandensein von Metastasen (ja vs. nein), eine geplante Strahlentherapie (ja vs. nein), Lymphknotenbefall (negativ vs. intermediär vs. positiv), der WHO *Performance Status* (0 vs. ≥ 1), die geplante ADT und eine Langzeitanwendung von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Anthirheumatika (ja vs. nein). Für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten mit einer Metastasierung bei Randomisierung.

Studie	Operationalisierung
	Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug. (105)
CHAARTED	Der primäre Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in der Studie CHAARTED war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des Todes jeglichen Grundes. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der Auswertung zensiert. Das *Hazard Ratio* sowie die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden auf Basis eines stratifizierten (Alter [< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre; ECOG [0 oder 1 vs. > 1]; Dauer der vorherigen adjuvanten ADT-Behandlung [> 12 Monate vs. ≤ 12 Monate]; geplanter Gebrauch einer maximalen Androgenblockade für > 30 Tage [ja vs. nein], Gebrauch von Wirkstoffen zur Verhinderung skelettaler Ereignisse [Zoledronsäure vs. Denosumab] und Erkrankungsvolumen [niedrig vs. hoch]) Cox-Regressionsmodells berechnet. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 23.04.2016, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 53,7 Monate betrug. (10, 13)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ITT: *Intention-to-Treat*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)	

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 4-184: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CHAARTED	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

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

Studie ENZAMET

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

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. Die fehlende Verblindung ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse irrelevant und führt zu keiner Verzerrung auf Endpunktebene.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

Studie STAMPEDE (M1)

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand der Subgruppe der Patienten mit einer Metastasierung zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Von den Patienten mit einer Metastasierung zu Studienbeginn gingen alle Patienten in die Auswertung des Endpunktes ein, weshalb das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfärzte erhoben werden kann. Demnach besitzt die fehlende Verblindung der Patienten und Prüfärzte lediglich eine untergeordnete Rolle beim Gesamtüberleben.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher trotz des *Open-Label*-Designs insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie CHAARTED

Das Verzerrungspotenzial der Studie CHAARTED wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfärzte erhoben werden kann. Demnach besitzt die fehlende Verblindung der Patienten und Prüfärzte lediglich eine untergeordnete Rolle beim Gesamtüberleben.

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher trotz des *Open-Label*-Designs insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**ADT + ggf. NSAA**		**Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[a,b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Gesamtüberleben (OS)					
ARCHES	39/536 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/531 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,51; 1,22] p = 0,2841
ENZAMET	50/309 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	88/313 (28,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,34; 0,70] p < 0,0001
Meta-Analyse					0,60 [0,45; 0,79] p = 0,0003 I^2 = 64 %

Quelle: (118-120)

Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018

Studie ENZAMET: medianes *Follow-up*: 32,9 Monate; Datenschnitt: 28.02.2019

a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch] und vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; OS: Gesamtüberleben

Alle Angaben beziehen sich auf die mITT-Population.

Innerhalb der ARCHES-Studie verstarben bis zum Datenschnitt am 14.10.2018 (medianes *Follow-up*: 13,9 Monate) insgesamt 7,3 % (39/536) unter einer Enzalutamid + ADT-Therapie und 8,5 % (45/531) im Vergleichsarm (Placebo + ADT). Der Median wurde jeweils nicht erreicht. Für das Gesamtüberleben zeigt sich mit einem HR von 0,79 (95 %-KI [0,51; 1,22], p = 0,2841) ein nummerischer Vorteil für Enzalutamid + ADT, welcher zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch war. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Daten zum aktuellen Datenschnitt und der damit einhergehenden kurzen Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben noch unreif sind.

Betrachtet man sich jedoch die Ergebnisse auf Basis der Studie ENZAMET, in welcher mit einer medianen Beobachtungsdauer von 33,9 Monaten (Enzalutamid + ADT) bzw. 31,4 Monaten (NSAA + ADT) mehr Todesfälle aufgetreten sind, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Enzalutamid + ADT gegenüber einer NSAA + ADT-Behandlung (HR = 0,49 (95 %-KI [0,34; 0,70]), p < 0,0001). Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter Enzalutamid + ADT um 51 % reduziert.

Bei Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ARCHES und Studie ENZAMET zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ ergab sich im Rahmen der durchgeführten Meta-Analyse bei substanzieller Heterogenität (I^2 = 64 %; p = 0,0952) insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber ADT + ggf. NSAA. Die Behandlung mit Enzalutamid + ADT senkte dabei das Risiko zu versterben um 40 % gegenüber der Vergleichsgruppe (HR = 0,60 (95 %-KI [0,45; 0,79]), p = 0,0003).

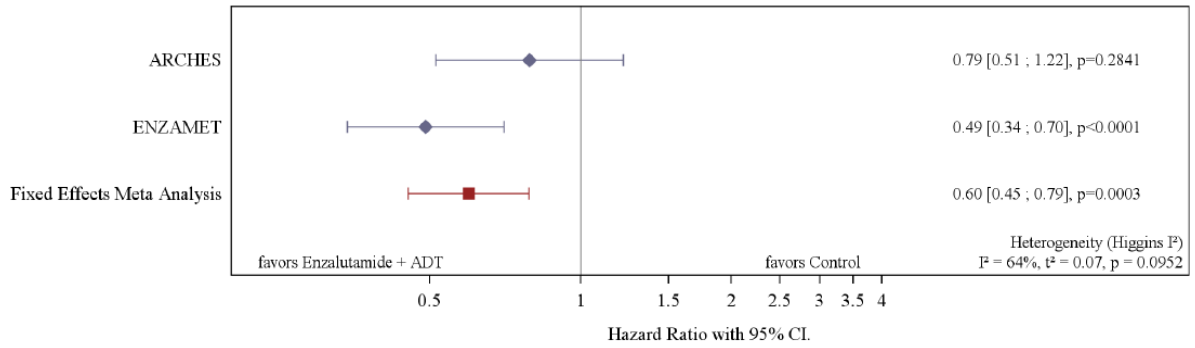


Abbildung 131: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (121)

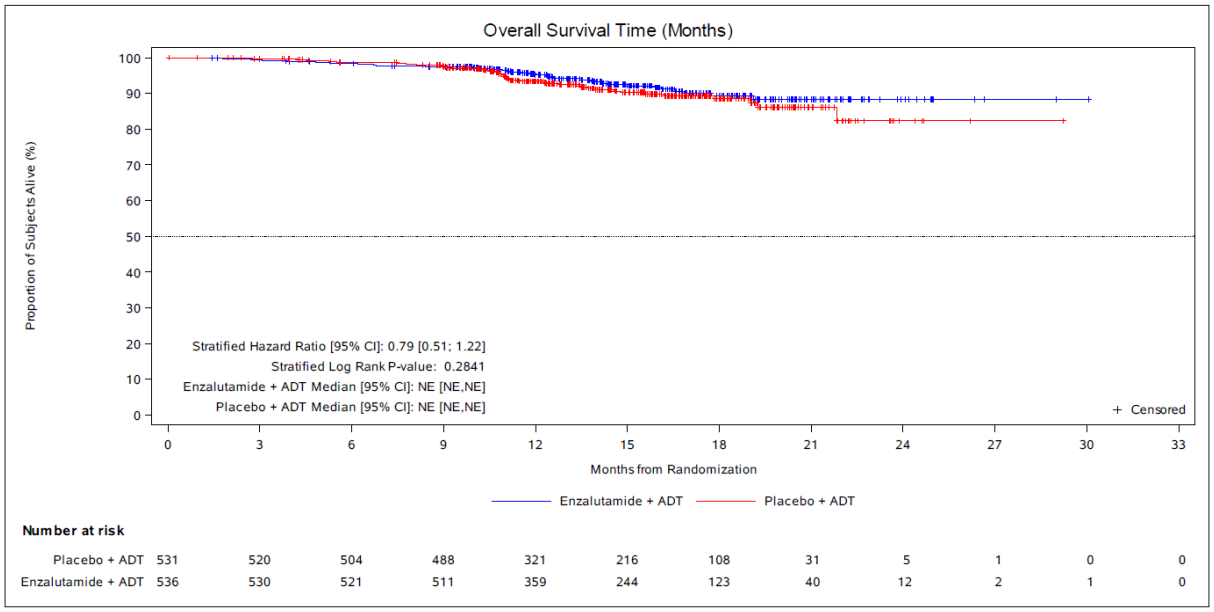


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (122)

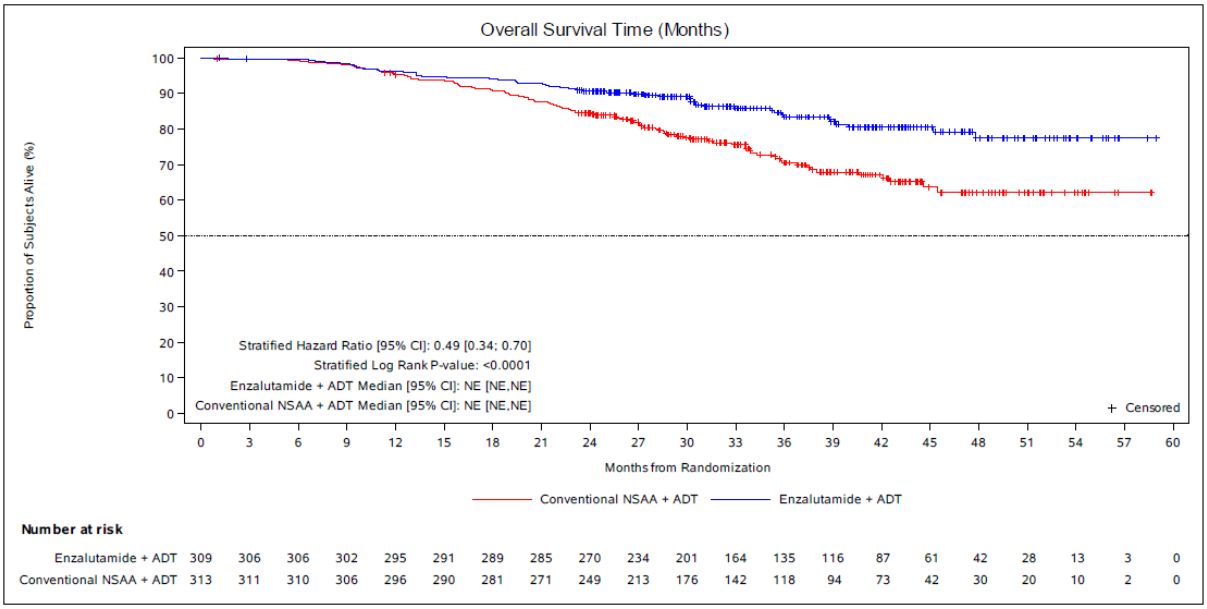


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ENZAMET (ADT-Vergleich)
Quelle: entnommen aus (123)

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Docetaxel + ADT**		**ADT**		**Docetaxel + ADT vs. ADT**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Gesamtüberleben (OS)					
STAMPEDE (M1)	225/362 (62,2)	59,10 [51,06; 69,78]	494/724 (68,2)	43,10 [40,97; 47,44]	0,81 [0,69; 0,95] p = 0,0081
CHAARTED	188/397 (47,4)	57,6 [52,0; 63,9]	211/393 (53,7)	47,2 [41,8; 52,8]	0,72 [0,59; 0,89] p = 0,0018
Meta-Analyse (STAMPEDE [M1], CHAARTED)					0,77 [0,68; 0,88] p < 0,0001 I^2 = 0 %

Quellen: (12, 13, 105, 124)

Studie STAMPEDE; M1: medianes *Follow-up*: 76,35/78,23 Monate (Interventions-/Kontrollarm); Datenschnitt: 13.07.2018

Studie CHAARTED: medianes *Follow-up*: 53,7 Monate; Datenschnitt: 23.04.2016

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. a.: Nicht ausgewiesen; OS: Gesamtüberleben

In den Studien CHAARTED und STAMPEDE (M1) konnte jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Docetaxel + ADT gegenüber einer alleinigen Behandlung einer ADT nachgewiesen werden. Während in der Studie CHAARTED unter einer Behandlung mit Docetaxel + ADT 47,4 % (188/397) der Patienten verstarben, lag der Anteil unter der ADT mit 53,7 % (211/393) höher. Das Risiko der Patienten in der CHAARTED-Studie unter Docetaxel + ADT zu versterben, war um 28 % niedriger als im Kontrollarm (HR = 0,72 (95 %-KI [0,59; 0,89]), p = 0,0018). In der STAMPEDE (M1) war das Risiko unter einer Docetaxel + ADT-Behandlung zu versterben um 19 % niedriger als unter einer ADT (HR = 0,81 (95 %-KI [0,69; 0,95]), p = 0,0081). Während das mediane Gesamtüberleben in der Studie CHAARTED 57,6 Monate (Intervention) versus 47,2 Monate (Kontrolle) betrug, lag es in der Studie STAMPEDE (M1) bei 59,1 Monate (Intervention) versus 43,1 Monate (Kontrolle).

Die Meta-Analyse der zwei Docetaxel-Studien CHAARTED und STAMPEDE (M1) weist hinsichtlich des Endpunktes „Gesamtüberleben (OS)“ mit einer HR von 0,77 (95 %-KI [0,68; 0,88], p < 0,0001; siehe Abbildung 134) einen statistisch signifikanten Vorteil von Docetaxel + ADT gegenüber einer alleinigen Behandlung mit einer ADT auf. Das Risiko unter Docetaxel + ADT zum Zeitpunkt des Datenschnittes zu versterben, war bei fehlender Heterogenität (I^2 = 0 %) um 23% reduziert.

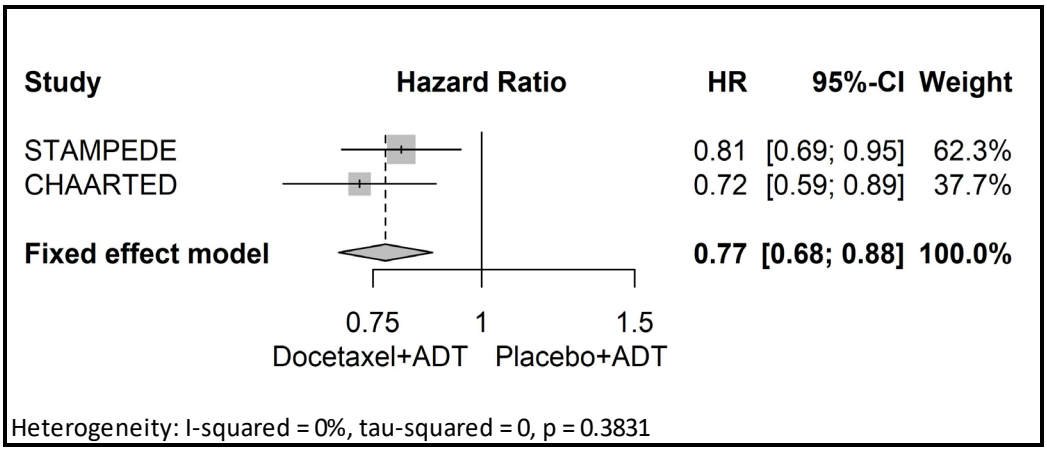


Abbildung 134: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien STAMPEDE [M1] / CHAARTED)
Quelle: entnommen aus (124)

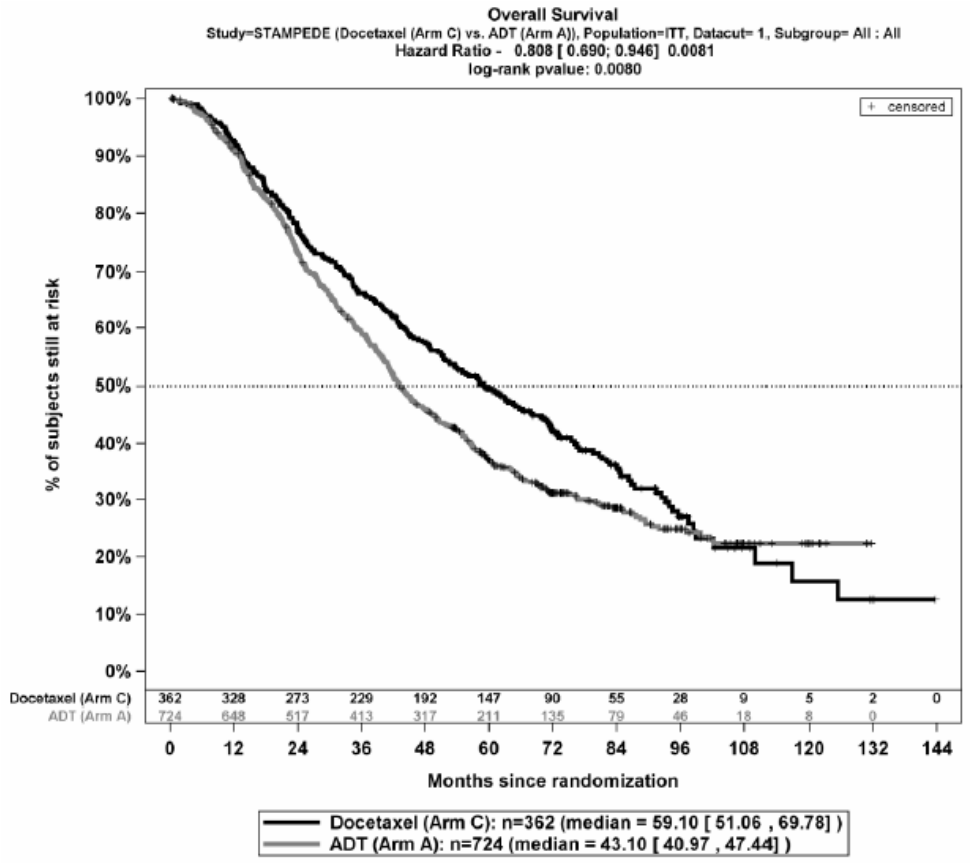
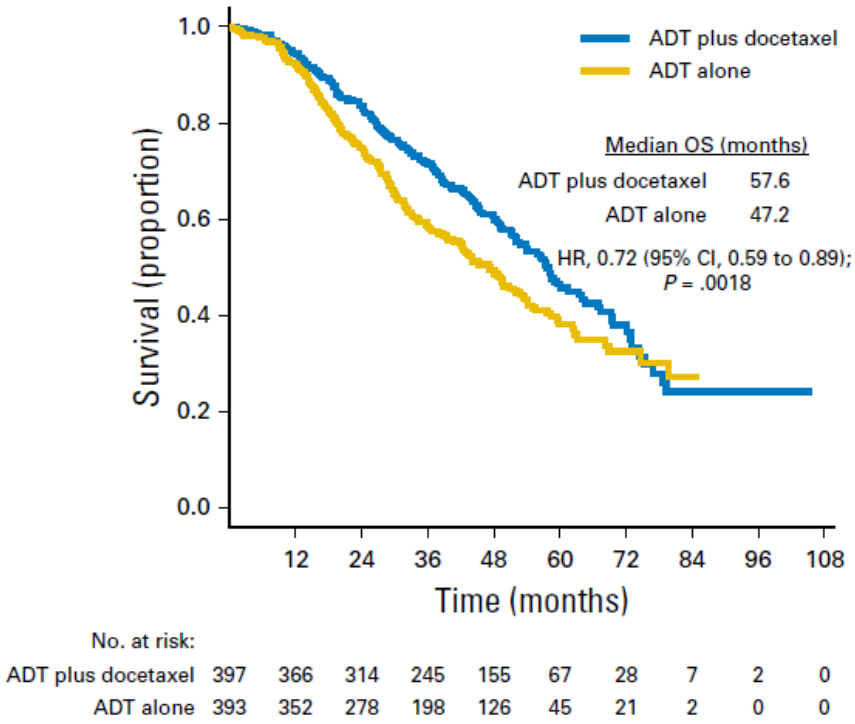


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie STAMPEDE (M1)
Quelle: entnommen aus (105)



No. at risk:

ADT plus docetaxel	397	366	314	245	155	67	28	7	2	0
ADT alone	393	352	278	198	126	45	21	2	0	0

Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie CHAARTED
Quelle: entnommen aus (13)

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Für die Meta-Analyse aus der Studie ARCHES und ENZAMET zeigt sich eine substanzielle Heterogenität (I^2 = 64 %; p = 0,0952; siehe Abbildung 131). Das Pooling der beiden Studien wurde dennoch als sinnvoll erachtet, da in der Studie ARCHES bereits ein numerischer Vorteil von Enzalutamid + ADT zu erkennen ist. Neben der Überschneidung der Konfidenzintervalle der Studien ARCHES und ENZAMET, befindet sich gleichzeitig der p-Wert der Heterogenität nicht unterhalb der 0,05, bei welcher gemäß Methodenpapier 6.0 in der Regel von einer statistischen Zusammenfassung abgesehen wird. (16)

Im Rahmen der durchgeführten Meta-Analyse zu Docetaxel ergab sich mit I^2 = 0% (siehe Abbildung 134) keine Heterogenität hinsichtlich der Ergebnisse aus den direkten Vergleichen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Gesamtüberleben (OS)				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	0,60 [0,45; 0,79] p = 0,0003	Meta-Analyse (STAMPEDE [M1], CHAARTED)	0,77 [0,68; 0,88] p < 0,0001	0,77 [0,57; 1,04] p = 0,0935
Quelle: (124) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; OS: Gesamtüberleben				

Im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs konnte ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid beobachtet werden, welcher nicht statistisch signifikant war (HR = 0,77 (95 %-KI [0,57; 1,04]), p = 0,0935).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Vergleicht man die Ergebnisse aus direkter (Studie ENZAMET) und indirekter Evidenz unter Berücksichtigung der Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE [M1] und CHAARTED, so sind diese als konsistent zu beurteilen. Innerhalb beider Vergleiche zeigt sich zwar ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT, jedoch keine statistische Signifikanz gegenüber der ZVT Docetaxel.

4.3.2.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.2.1 Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT
1	ARCHES	●		●
1	STAMPEDE (M1)		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

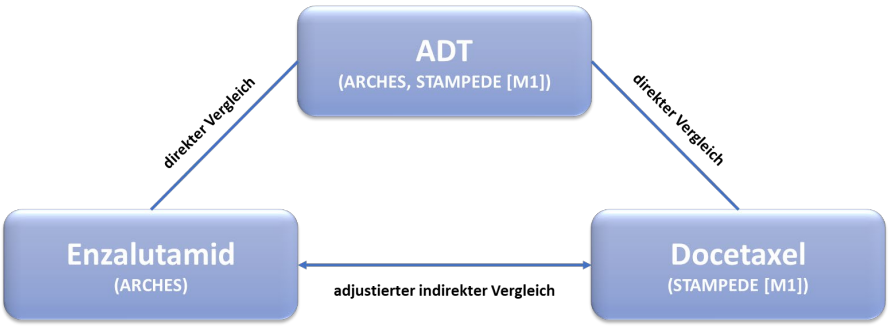


Abbildung 137: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“

Zur Bewertung des Endpunktes „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studie ARCHES sowie der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1-Patienten des Studienarmes A und C) unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT erfolgt.

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

Tabelle 4-189: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Der Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses. Ein symptomatisches skelettales Ereignis war wie folgt spezifiziert: • Radiotherapie des Knochens, • Operation am Knochen, • klinisch offensichtliche pathologische Knochenfraktur • Rückenmarkkompression Patienten mit keinem symptomatischen skelettalen Ereignis zum Zeitpunkt des Stichtags der Datenanalyse wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite oder der Randomisierung zensiert, je nachdem, welches Ereignis als letztes eintrat. Während der Behandlung fand eine Untersuchung auf skelettale Ereignisse zu Woche 13 und darauffolgend alle 12 Wochen statt. Patienten, die nach Abbruch der Studienmedikation in die Langzeitnachbeobachtung übergingen und noch kein SSE-Ereignis aufwiesen, wurden weiterhin alle 12 Wochen hinsichtlich eines skelettalen Ereignisses untersucht. Die Langzeitnachbeobachtung konnte über eine klinische Visite oder auch ein Telefoninterview erfolgen. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung zu Studienbeginn (mITT-Population). Dargestellt wurden sowohl der kombinierte Endpunkt als auch die jeweils definierten Einzelereignisse. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
STAMPEDE (M1)	Der Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses. Dieses konnte • die Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung am Knochen, • ein chirurgischer Eingriff am Knochen, • eine pathologische Fraktur, • eine Rückenmarkkompression sein. Patienten ohne den Nachweis eines dokumentierten Ereignisses, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung zensiert. (100) Das *Hazard Ratio* sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Zu den Stratifizierungsfaktoren gehörten das Randomisierungs-Zentrum, das Alter bei Randomisierung (< 70 vs. ≥ 70 Jahre), das Vorhandensein von Metastasen (ja vs. nein), eine geplante Strahlentherapie (ja vs. nein), Lymphknotenbefall (negativ vs. intermediär vs. positiv), der WHO *Performance Status* (0 vs. ≥ 1), die geplante ADT und eine Langzeitanwendung von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Anthirheumatika (ja vs. nein). Für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten mit einer Metastasierung bei Randomisierung.

Studie	Operationalisierung
	Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug. (105)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)	

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 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie STAMPEDE (M1)

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ wurde anhand aller metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ wurde daher trotz des *Open-Label*-Designs insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)					
ARCHES	30/536 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/531 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,31; 0,76] p = 0,0011

Quelle: (125)

Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018

a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch] und vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis

Alle Angaben beziehen sich auf die mITT-Population.

Die mediane Zeit bis zu einem „symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)" wurde zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Dennoch war das Risiko ein symptomatisches skelettales Ereignis unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT zu erlangen statistisch signifikant niedriger (um 52 %) als in der Vergleichsgruppe (HR = 0,48 (95 %-KI [0,31; 0,76]), p = 0,0011).

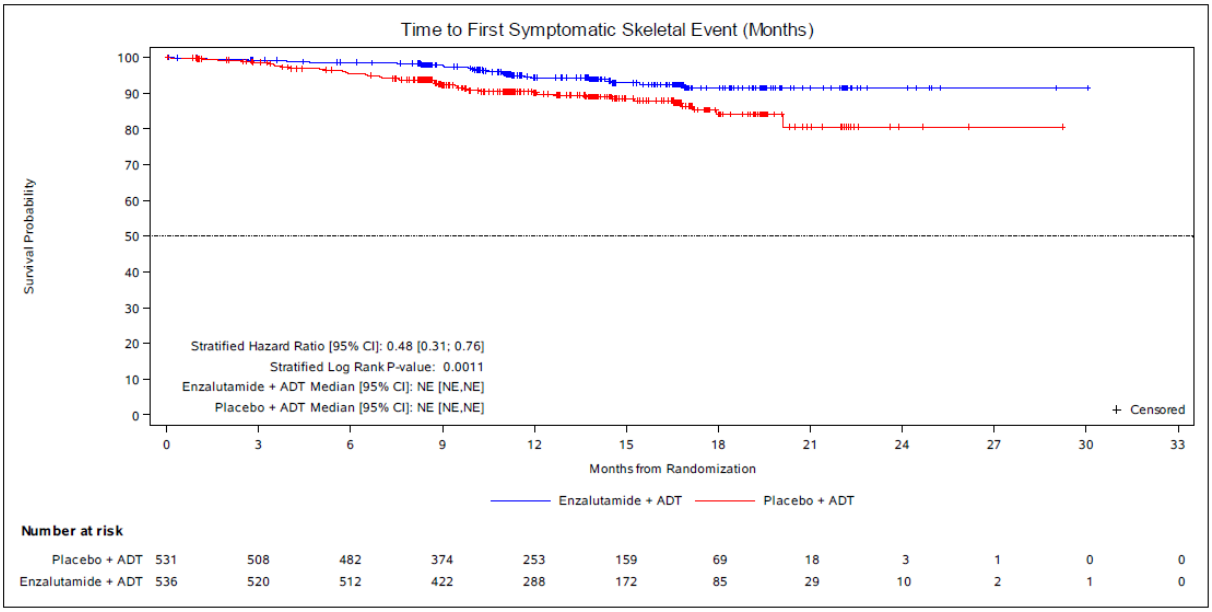


Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“– Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (126)

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Docetaxel + ADT**		**ADT**		**Docetaxel + ADT vs. ADT**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]; p-Wert**
Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)					
STAMPEDE (M1)	132/362 (36,5)	95,80 [76,35; n. e.]	357/724 (49,3)	49,68 [36,90; 68,40]	0,63 [0,51; 0,76] p < 0,0001

Quelle: (105)

a: medianes *Follow-up*: 76,35/78,23 Monate (Interventions-/Kontrollarm); Datenschnitt: 13.07.2018 (Studie STAMPEDE; M1)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis

In der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1) hatten 132/362 (36,5 %) der Patienten im Interventionsarm und 357/724 (49,3 %) der Patienten im Kontrollarm zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein symptomatisches skelettales Ereignis (SSE). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SSE war mit 95,8 Monaten im Interventionsarm länger als im Kontollarm (49,68 Monate). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Docetaxel + ADT (HR = 0,63 (95 %-KI [0,51; 0,76]), p < 0,0001).

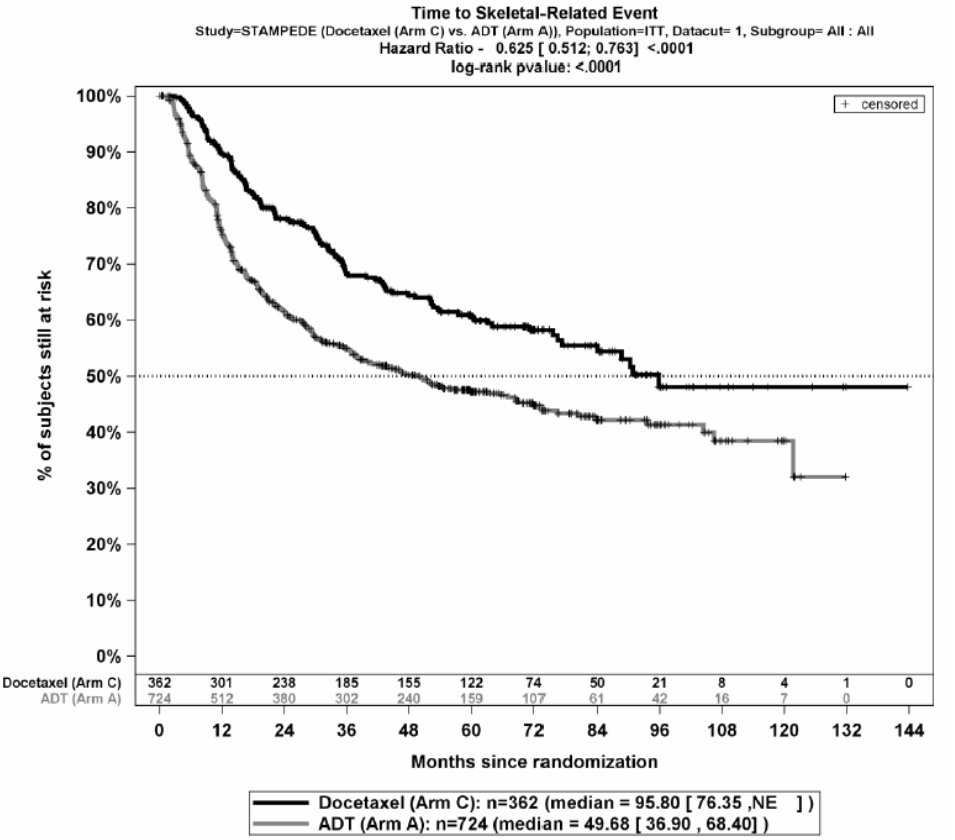


Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“– Studie STAMPEDE (M1)
Quelle: entnommen aus (105)

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Da in den indirekten Vergleich jeweils nur eine Studie der Intervention Enzalutamid (ARCHES) und der ZVT Docetaxel (STAMPEDE [M1]) eingeflossen ist, konnte keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“– aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)				
ARCHES	0,48 [0,31; 0,76] p = 0,0011	STAMPEDE (M1)	0,63 [0,51; 0,76] p < 0,0001	0,78 [0,48; 1,26] p = 0,3101
Quelle: (127) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis				

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigt für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ einen numerischen Vorteil zugunsten von Enzalutamid im Vergleich zur ZVT Docetaxel, ohne statistisch signifikant zu sein (HR: 0,78 (95 %-KI [0,48; 1,26]), p = 0,3101).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Eine Prüfung auf Konsistenz konnte für den vorliegenden Endpunkt nicht erfolgen, da dieser im direkten Vergleich im Rahmen der Studie ENZAMET nicht erhoben wurde.

4.3.2.1.3.1.2.2 Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-194: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT
1	ARCHES	●		●
1	CHAARTED		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

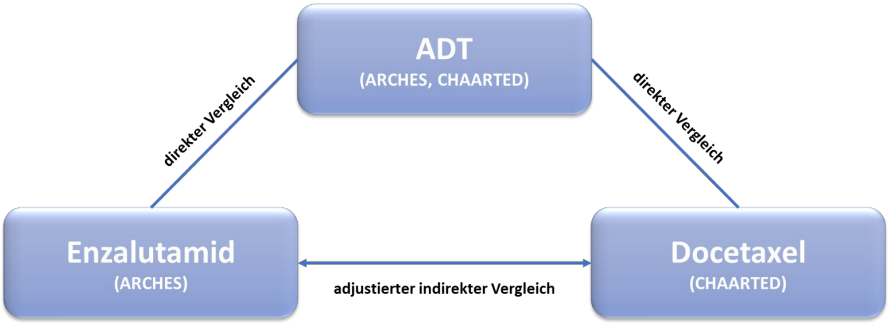


Abbildung 140: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“

Zur Bewertung des Endpunktes „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studie ARCHES sowie der Docetaxel-Studie CHAARTED unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT erfolgt.

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

Tabelle 4-195: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Die Zeit bis zur Kastrationsresistenz war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten kastrationsresistenten Ereignis. Ein kastrationsresistentes Ereignis war definiert als: • das Auftreten einer radiographischen Krankheitsprogression, gemäß unabhängigem zentralen Review, • eine PSA-Progression, • ein symptomatisches skelettales Ereignisses mit Testosteronwerten auf Kastrationsniveau (< 50 ng/dL). Da der Testosteronwert zu *Baseline* nicht berichtet wurde, wurde ein Testosteronspiegel von < 50 ng/dL bis zur ersten Messung nach *Baseline* angenommen. Die letzte Messung des Testosteronwertes vor oder zum Zeitpunkt einer radiographischen Krankheitsprogression, gemäß unabhängigen Review, PSA-Progression oder eines skelettalen Ereignisses wurde zur Festlegung eines kastrationsresistenten Ereignisses herangezogen. Bei Patienten ohne dokumentiertes kastrationsresistentes Ereignis, wurde die Zeit bis zur Kastrationsresistenz auf das aktuellste Datum der letzten radiographischen Messung, der letzten PSA-Probe vor dem Start jeglicher neuen Prostatakarzinomtherapie und vor zwei oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten PSA-Messungen (sofern zutreffen) oder das Datum der letzten Visite zensiert. Die Zeit bis zur Kastrationsresistenz wurde bei allen Patienten mit fehlender radiographischer Untersuchung zu *Baseline*, mit fehlender radiographischer Untersuchung nach *Baseline*, mit allen radiographischen Untersuchungen nach *Baseline*, welche als „nicht auswertbar“ dokumentiert waren, mit fehlenden PSA-Ergebnissen zu *Baseline* und mit fehlenden PSA-Ergebnisse nach *Baseline* auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Erhebungszeitpunkte der einzelnen Ereignisse kann den vorherigen Abschnitten entnommen werden. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
CHAARTED	Die Zeit bis zur Kastrationsresistenz war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ereignis der klinischen oder serologischen Progression bei einem Testosteronspiegel von < 50 ng/dL oder Tod jeglicher Ursache. Eine serologische Progression war definiert als ein Anstieg des PSA-Wertes um mehr als 50 % über dem Nadir an zwei aufeinanderfolgenden Messungen nach Beginn der ADT. Die Messungen mussten dabei mindestens zwei Wochen auseinander liegen. Der Zeitpunkt des ersten gemessenen Anstiegs um mehr als 50 % über dem Nadir galt als Zeitpunkt der Progression. Wenn der Nadirspiegel weniger als 2 ng/ml betrug, war eine minimale Erhöhung von mehr als 2 ng/ml erforderlich. Unter einer klinischen Progression wurde die Verschlechterung der Symptomatik durch Knochenmetastasen, eine radiographische Progression nach RECIST Kriterien (Version 1.0) oder eine klinische Verschlechterung aufgrund der Krebserkrankung nach Meinung des Prüfarztes, zusammengefasst. Die Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert.

Studie	Operationalisierung
	Bildgebungen (mittels Computertomographie [CT] des Abdomens und Beckens, Technetium-99m-Knochenscan und Röntgen-Thorax oder CT des Thorax) fanden zu Studienbeginn und zum Zeitpunkt der dokumentierten Kastrationsresistenz oder wie klinisch indiziert statt. Das *Hazard Ratio* sowie die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden auf Basis eines stratifizierten (Alter [< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre; ECOG [0 oder 1 vs. > 1]; Dauer der vorherigen adjuvanten ADT-Behandlung [> 12 Monate vs. ≤ 12 Monate]; geplanter Gebrauch einer maximalen Androgenblockade für > 30 Tage [ja vs. nein], Gebrauch von Wirkstoffen zur Verhinderung skelettaler Ereignisse [Zoledronsäure vs. Denosumab] und Erkrankungsvolumen [niedrig vs. hoch]) Cox-Regressionsmodells berechnet. Für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 23.04.2016, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 53,7 Monate betrug. (10, 13, 110)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CT: Computertomographie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; PSA: Prostataspezifisches Antigen	

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 4-196: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie CHAARTED

Das Verzerrungspotenzial der Studie CHAARTED wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

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

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ wurde daher trotz des *Open-Label*-Designs insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur Kastrationsresistenz					
ARCHES	88/536 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	250/531 (47,1)	13,73 [11,10; 16,59]	0,27 [0,21; 0,35] p < 0,0001

Quelle: (125)

Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018

a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch] und vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

b: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

Innerhalb der ARCHES-Studie wiesen 16,4 % (88/536) der Patienten unter Enzalutamid + ADT bzw. 47,1 % (250/531) der Patienten unter Placebo + ADT zum Zeitpunkt des Datenschnittes eine Kastrationsresistenz auf. Während die mediane Zeit bis zur Kastrationsresistenz unter Enzalutamid + ADT noch nicht erreicht wurde, betrug diese im Kontrollarm im Median 13,73 Monate (95 %-KI [11,0; 16,59]). Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,27 (95 %-KI [0,21; 0,35]) und einem p-Wert von $p < 0,0001$ statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid + ADT. Demzufolge senkte eine Behandlung mit Enzalutamid + ADT das Risiko eine Kastrationsresistenz zu erlangen um 73 %.

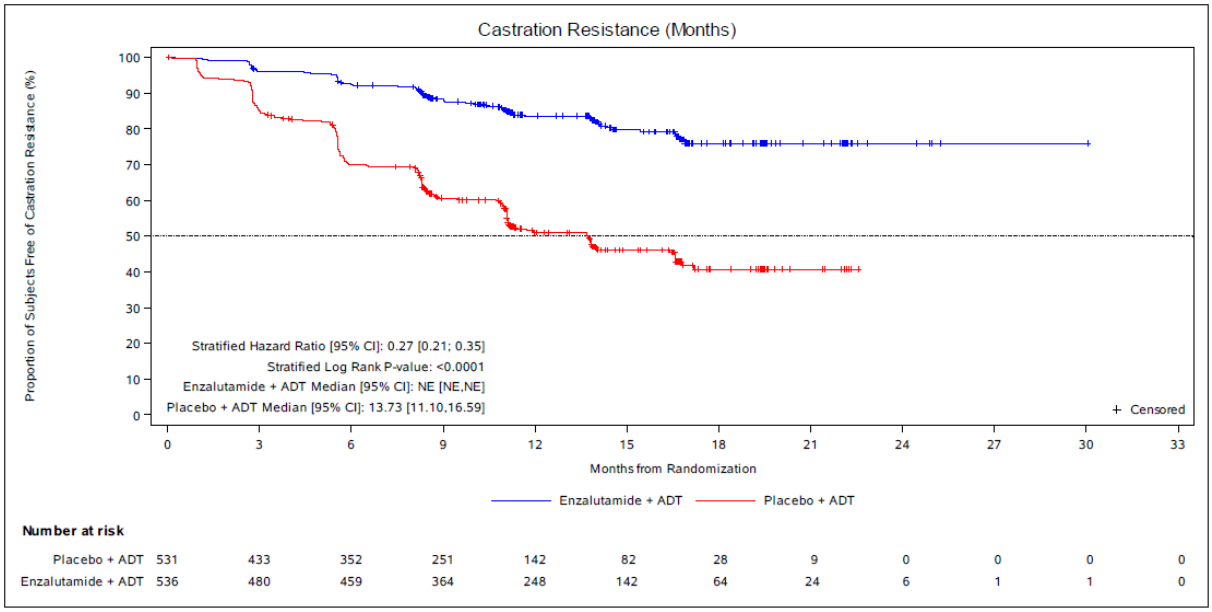


Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (126)

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Docetaxel + ADT**		**ADT**		**Docetaxel + ADT vs. ADT**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]; p-Wert**
Zeit bis zur Kastrationsresistenz					
CHAARTED	257/397 (64,7)	19,4 [16,8; 22,6]	303/393 (77,1)	11,7 [10,8; 14,4]	0,61 [0,52; 0,73] p < 0,001

Quellen: (13)

a: medianes *Follow-up*: 53,7 Monate; Datenschnitt: 23.04.2016

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.

Innerhalb der Studie CHAARTED wiesen 64,7 % (257/397) der Patienten unter Docetaxel + ADT bzw. 77,1 % (303/393) der Patienten unter ADT zum Zeitpunkt des Datenschnittes eine Kastrationsresistenz auf. Während die mediane Zeit bis zur Kastrationsresistenz unter Docetaxel + ADT 19,4 Monate betrug (95 %-KI [16,8; 22,6]), lag diese im Kontrollarm im Median bei 11,7 Monaten (95 %-KI [10,8; 14,4]). Der Unterschied war mit einem *Hazard Ratio* von 0,61 (95 %-KI [0,52; 0,73]) und einem p-Wert von p < 0,001 statistisch signifikant zugunsten von Docetaxel + ADT.

Da die zugehörige Publikation keine Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ enthält, kann diese nachfolgend nicht dargestellt werden.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Da in den indirekten Vergleich jeweils nur eine Studie der Intervention Enzalutamid (ARCHES) und der ZVT Docetaxel (CHAARTED) eingeflossen ist, konnte keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. ADT + Placebo		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Zeit bis zur Kastrationsresistenz				
ARCHES	0,27 [0,21; 0,35] p < 0,0001	CHAARTED	0,61 [0,52; 0,73] p < 0,0001	0,44 [0,33; 0,60] p < 0,0001
Quelle: (127) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall				

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel (HR = 0,44 (95 %-KI [0,33; 0,60]), p < 0,0001). Die Patienten in der Enzalutamid +ADT-Gruppe weisen im Vergleich zu den Patienten im Docetaxel + ADT-Arm ein um 56 % geringeres Risiko für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz auf.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Eine Prüfung auf Konsistenz konnte für den vorliegenden Endpunkt nicht erfolgen, da dieser im direkten Vergleich im Rahmen der Studie ENZAMET nicht erhoben wurde.

4.3.2.1.3.1.2.3 Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-200: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT + ggf. NSAA
1	ENZAMET	●		●
1	STAMPEDE (M1)		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

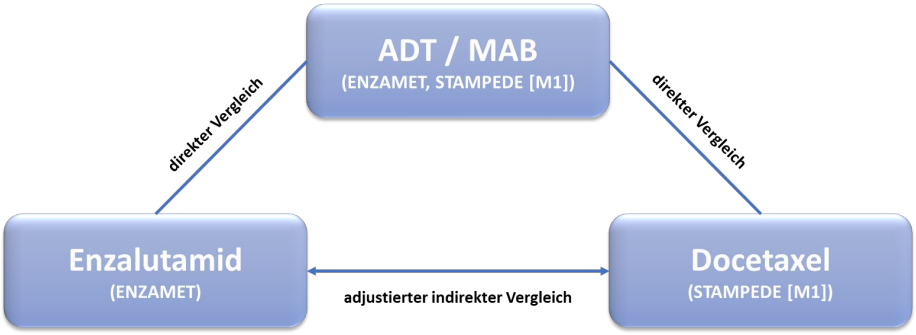


Abbildung 142: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“

Zur Bewertung des Endpunktes „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studie ENZAMET sowie der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1-Patienten des Studienarmes A und C) unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT + ggf. NSAA erfolgt.

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

Tabelle 4-201: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Die Symptomatik wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-C30, einem krankheitsspezifischen Fragebogen, erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) Finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidität“. Eine Erhebung des EORTC fand zu *Baseline*, an Tag 29, alle 12 Wochen von Randomisierung bis zu klinischer Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte eine Darstellung der Differenz der Veränderung zu *Baseline* anhand der Mittelwertdifferenzen (MMRM) zu den Wochen 12, 24, 36 und 48 auf Basis der Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben (mITT-Population). Die Berechnung des indirekten Vergleichs wird für den letztmöglichen Zeitpunkt in Woche 48 dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete.
STAMPEDE (M1)	Die Symptomatik wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-C30, einem krankheitsspezifischen Fragebogen, erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) Finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidität“.

Studie	Operationalisierung
	Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 fand zu *Baseline,* für 4 Perioden alle 6 Wochen, sowie für 6 Perioden alle 12 Wochen und für 8 Perioden alle 3 Monate statt. Anschließend erfolgte die Erfassung alle 6 Monate bis zum fünften Jahr und danach alle 12 Monate. Sollten die Patienten nicht zur Visite erschienen sein, wurden diese per Post angeschrieben. Die Zuordnung der Perioden zu Wochen fand im Abgleich mit dem Studienprotokoll Verion 2 statt. Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte eine Darstellung der Differenz der Veränderung zu *Baseline* anhand der Mittelwertdifferenzen (MMRM) zu den Wochen 12, 24, 36 und 48 sowie zu Behandlungsende. Die Berechnung des indirekten Vergleichs wird für den letztmöglichen Zeitpunkt in Woche 48 dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug. (105)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*	

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 4-202: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ENZAMET

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch

die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie STAMPEDE (M1)

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Basierend auf der subjektiven Einschätzung des Endpunktes durch den Patienten, ist bei fehlender Verblindung eine potentielle Verzerrung nicht auszuschließen.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand aller metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher aufgrund des *Open-Label*-Designs insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Studie ENZAMET

Eine Erhebung des EORTC QLQ-C30 fand an Tag 1 der Studie, Tag 29, Woche 12, darauffolgend alle 12 Wochen bis zur klinischen Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt.

Die nachfolgende Tabelle 4-203 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30-Fragebogens je Visite bezogen auf die mITT-Population je Auswertungszeitpunkt für den relevanten Zeitraum bis Woche 48. Mit Ausnahme des Kontrollarmes in Woche 48 betrug die Rücklaufquote für alle Zeitpunkte mehr als 70 %.

Tabelle 4-203: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 für die Studie ENZAMET

Visite	**Enzalutamid + ADT (N = 309)**		**NSAA + ADT (N = 313)**	
	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	**Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)**	**Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen**	**Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)**
Studienbeginn	309	280 (90,6 %)	313	286 (91,4 %)
Tag 29	309	277 (89,6 %)	312	273 (87,2 %)
Woche 12	307	280 (90,6 %)	310	280 (89,5 %)
Woche 24	301	269 (87,1 %)	305	276 (88,2 %)
Woche 36	295	267 (86,4 %)	280	242 (77,3 %)
Woche 48	282	249 (80,6 %)	248	216 (69,0 %)

Quelle: (113)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PRO: *Patient Reported Outcomes*

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung zu *Baseline* [MMRM])

Endpunkt **Studie**	**Differenz der Veränderung zu *Baseline*** **Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**			
	Woche 12 **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 24** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 36** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 48** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue				
ENZAMET	6,70 [3,79; 9,61] p < 0,0001	5,27 [2,32; 8,21] p = 0,0005	3,87 [0,85; 6,89] p = 0,0120	2,42 [-0,69; 5,54] p = 0,1277
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen				
ENZAMET	0,99 [-0,45; 2,42] p = 0,1783	1,05 [-0,40; 2,50] p = 0,1558	1,29 [-0,20; 2,78] p = 0,0902	0,75 [-0,80; 2,30] p = 0,3418
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz				
ENZAMET	0,54 [-2,90; 3,97] p = 0,7596	-0,02 [-3,49; 3,45] p = 0,9916	-1,34 [-4,90; 2,22] p = 0,4608	0,06 [-3,62; 3,75] p = 0,9725
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot				
ENZAMET	2,93 [-0,44; 6,30] p = 0,0887	-0,17 [-3,58; 3,24] p = 0,9220	-0,67 [-4,17; 2,83] p = 0,7073	-0,36 [-3,99; 3,28] p = 0,8478
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit				
ENZAMET	1,12 [-3,03; 5,27] p = 0,5974	0,02 [-4,17; 4,21] p = 0,9934	-3,13 [-7,43; 1,17] p = 0,1539	-4,64 [-9,07; -0,21] p = 0,0403
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust				
ENZAMET	1,55 [-1,43; 4,53] p = 0,3077	0,61 [-2,39; 3,62] p = 0,6886	1,93 [-1,15; 5,01] p = 0,2193	2,06 [-1,12; 5,25] p = 0,2043
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation				
ENZAMET	0,85 [-2,73; 4,42] p = 0,6430	0,96 [-2,67; 4,58] p = 0,6050	-3,29 [-7,00; 0,42] p = 0,0824	-0,88 [-4,71; 2,94] p = 0,6516
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö				
ENZAMET	1,29 [-1,08; 3,67] p = 0,2869	2,78 [0,38; 5,18] p = 0,0230	0,88 [-1,60; 3,35] p = 0,4871	0,89 [-1,67; 3,45] p = 0,4954
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten				
ENZAMET	-0,01 [-2,73; 2,71] p = 0,9965	0,30 [-2,44; 3,04] p = 0,8303	-0,59 [-3,40; 2,22] p = 0,6799	1,01 [-1,87; 3,89] p = 0,4929

Quelle: (128)

Studie ENZAMET: medianes *Follow-up*: 32,9 Monate; Datenschnitt: 28.02.2019

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

In Bezug auf den generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 konnte lediglich in drei Dimensionen zu unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Für die Dimension „Fatigue“ zeigte sich eine statistisch signifikante Verschlechterung unter Enzalutamid + ADT gegenüber einer ADT + NSAA in Woche 12 (MD: 6,70 (95 %-KI [3,79; 9,61]), p < 0,0001), in Woche 24 (MD: 5,27 (95 %-KI [2,32; 8,21]), p = 0,0005) und in Woche 36 (MD: 3,87 (95 %-KI [0,85; 6,89]), p = 0,0120). Die Veränderung zu Woche 48 war nicht statistisch signifikant (MD: 2,42 (95 %-KI [-0,69; 5,54]), p = 0,1277). Eine statistisch signifikante Verschlechterung unter Enzalutamid + ADT ergab sich auch hinsichtlich der Diarrhö in Woche 24 (MD: 2,78 (95 %-KI [0,38; 5,18]), p = 0,0230). In Bezug auf die übrigen Erhebungszeitpunkte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Für die Dimension „Schlaflosigkeit“ konnte hingegen eine statistisch signifikante Verbesserung unter Enzalutamid + ADT in Woche 48 erzielt werden (MD: - 4,64 (95 %-KI [-9,07; -0,21]), p = 0,0403).

Für die Dimensionen Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Appetitverlust, Obstipation, und finanzielle Schwierigkeiten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Rücklaufquoten

Studie STAMPEDE (M1)

Angaben zu den Rücklaufquoten können für die Studie STAMPEDE den verfügbaren Publikationen bzw. dem Nutzendossier zu Apalutamid nicht entnommen werden.

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung zu *Baseline* [MMRM])

Endpunkt **Studie**	**Differenz der Veränderung zu *Baseline*** **Docetaxel + ADT vs. ADT**				
	Woche 12 **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 24** **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 36** **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 48** **MD** **[95 %-KI]**	**Behandlungsende** **MD** **[95 %-KI]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue					
STAMPEDE (M1)	8,65 [3,87; 13,43]	7,84 [3,12; 12,56]	1,26 [-3,62; 6,13]	-1,69 [-6,58; 3,19]	2,89 [-0,54; 6,32]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen					
STAMPEDE (M1)	1,25 [-1,46; 3,96]	1,66 [-1,01; 4,32]	-1,69 [-4,47; 1,09]	-2,76 [-5,55; 0,02]	-0,14 [-1,78; 1,51]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz					
STAMPEDE (M1)	-7,96 [-13,40; -2,56]	-1,76 [-7,11; 3,60]	3,11 [-2,45; 8,66]	-4,12 [-9,68; 1,45]	-4,06 [-7,63; -0,50]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot					
STAMPEDE (M1)	12,64 [7,41; 17,86]	14,09 [8,95; 19,24]	1,15 [-4,17; 6,47]	-4,91 [-10,30; 0,45]	4,90 [1,27; 8,52]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit					
STAMPEDE (M1)	6,27 [0,09; 12,46]	3,98 [-2,12; 10,09]	2,42 [-3,89; 8,73]	0,27 [-6,07; 6,60]	3,87 [-0,38; 8,11]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust					
STAMPEDE (M1)	-1,10 [-5,46; 3,26]	1,38 [-2,92; 5,69]	-2,30 [-6,77; 2,17]	-2,93 [-7,41; 1,56]	-1,59 [-4,26; 1,08]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation					
STAMPEDE (M1)	0,38 [-4,65; 5,41]	-0,78 [-5,73; 4,18]	-2,56 [-7,72; 2,60]	-5,11 [-10,30; 0,07]	-1,50 [-4,53; 1,52]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö					
STAMPEDE (M1)	3,54 [-0,05; 7,14]	3,05 [-0,52; 6,62]	-1,11 [-4,86; 2,65]	2,55 [-1,21; 6,31]	2,26 [0,26; 4,26]

Endpunkt Studie	Differenz der Veränderung zu *Baseline* Docetaxel + ADT vs. ADT				
	Woche 12 **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 24** **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 36** **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 48** **MD** **[95 %-KI]**	**Behandlungsende** **MD** **[95 %-KI]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten					
STAMPEDE (M1)	3,50 [-0,70; 7,70]	3,05 [-1,13; 7,24]	1,19 [-3,12; 5,49]	2,56 [-1,75; 6,87]	2,98 [-0,25; 6,21]

Quelle: (105)

Datenschnitt: 13.07.2018 (Studie STAMPEDE [M1])

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz

In Bezug auf den generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 ergaben sich in der Studie STAMPEDE überwiegend statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Docetaxel + ADT gegenüber einer ADT. So war die Symptomatik hinsichtlich der Dimensionen „Fatigue“ (Woche 12 – MD: 8,65 (95 %-KI [3,87; 13,43]), Woche 24 – MD: 7,84 (95 %-KI [3,12; 12,56])), „Atemnot“ (Woche 12 – MD: 12,64 (95 %-KI [7,41; 17,86]); Woche 24 – MD: 14,09 (95 %-KI [8,95; 19,24]); Behandlungsende – MD: 4,90 (95 %-KI [1,27; 8,52])), „Schlaflosigkeit“ (Woche 12 – MD: 6,27 (95 %-KI [0,09; 12,46])) und „Diarrhö“ (Behandlungsende – MD: 2,26 (95 %-KI [0,26; 4,26])) statistisch signifikant erhöht unter Docetaxel.

In Bezug auf die Dimension „Schmerz“ konnte in Woche 12 (MD: -7,96 (95 %-KI [-13,40; -2,56])) und am Behandlungsende (MD: - 4,06 (95 %-KI [-7,63; -0,50])) ein statistisch signifikanter Vorteil unter Docetaxel + ADT beobachtet werden.

Für die Dimensionen Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Da in den indirekten Vergleich jeweils nur eine Studie der Intervention Enzalutamid (ENZAMET) und der ZVT Docetaxel (STAMPEDE [M1]) eingeflossen ist, konnte keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**MD [95 %-KI] p-Wert**	**Studie**	**MD [95 %-KI] p-Wert**	**MD [95 %-KI] p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	2,42 [-0,69; 5,54] p = 0,1277	STAMPEDE (M1)	-1,69 [-6,58; 3,19] p = 0,5079	4,11 [-1,68; 9,91] p = 0,1650
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	0,75 [-0,80; 2,30] p = 0,3418	STAMPEDE (M1)	-2,76 [-5,55; 0,02] p = 0,0517	3,51 [0,32; 6,70] p = 0,0306
EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	0,06 [-3,62; 3,75] p = 0,9725	STAMPEDE (M1)	-4,12 [-9,68; 1,45] p = 0,1471	4,18 [-2,49; 10,86] p = 0,2212
EORTC QLQ-C30 – Atemnot – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	-0,36 [-3,99; 3,28] p = 0,8478	STAMPEDE (M1)	-4,91 [-10,30; 0,45] p = 0,0730	4,55 [-1,93; 11,04] p = 0,1695
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	-4,64 [-9,07; -0,21] p = 0,0403	STAMPEDE (M1)	0,27 [-6,07; 6,60] p = 0,9391	-4,91 [-12,64; 2,82] p = 0,2150
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	2,06 [-1,12; 5,25] p = 0,2043	STAMPEDE (M1)	-2,93 [-7,41; 1,56] p = 0,2019	4,99 [-0,51; 10,50] p = 0,0749
EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	-0,88 [-4,71; 2,94] p = 0,6516	STAMPEDE (M1)	-5,11 [-10,30; 0,07] p = 0,0530	4,23 [-2,21; 10,67] p = 0,1997
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	0,89 [-1,67; 3,45] p = 0,4954	STAMPEDE (M1)	2,55 [-1,21; 6,31] p = 0,1849	-1,66 [-6,21; 2,89] p = 0,4840
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	1,01 [-1,87; 3,89] p = 0,4929	STAMPEDE (M1)	2,56 [-1,75; 6,87] p = 0,2470	-1,55 [-6,74; 3,63] p = 0,5689

Quelle: (128)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*);; KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; MD: Mittelwertdifferenz; SMD: *Standardised Mean Difference*

Für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher wurde der letztmögliche gemeinsame Zeitpunkt in Woche 48 herangezogen. Zu diesem Zeitpunkt gab es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Dimension „Übelkeit und Erbrechen“ (MD: 3,51 (95 %-KI [0,32; 6,70]), p = 0,0306) zuungunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber der ZVT Docetaxel + ADT. Eine Beurteilung der klinischen Relevanz anhand des *Hedges´g* war auf Basis der vorhandenen Daten nicht möglich. Betrachtet man sich jedoch die Mittelwertdifferenzen unter Docetaxel zur Dimension „Übelkeit und Erbrechen“ zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten, so fällt auf, dass sich unter Docetaxel bis Woche 36 eine höhere Symptomatik als unter einer ADT zeigte. Erst nach der Behandlung mit Docetaxel zeigte sich eine geringere Symptomatik unter Docetaxel, die durch die unterschiedliche Wahrnehmung nach der Behandlung bedingt sein kann.

Für die übrigen Dimensionen konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Vergleicht man die Ergebnisse aus direkter (Studie ENZAMET) und indirekter Evidenz unter Berücksichtigung der Studie ENZAMET und STAMPEDE (M1), so sind diese in der Gesamtaussage als konsistent zu beurteilen.

Bei der direkten Evidenz in der Studie ENZAMET zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Dimensionen „Fatigue“, „Atemnot“ und „Appetitverlust“ zuungunsten der Behandlung mit Enzalutamid + ADT. Diese statistisch signifikante Unterschiede waren jedoch nicht klinisch relevant, da das Konfidenzinterval zum *Hedges´ g* jeweils nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag.

Im indirekten Vergleich nach Bucher ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Dimension „Übelkeit und Erbrechen“, welcher zuungunsten der Behandlung mit Enzalutamid + ADT gerichtet war. Eine Beurteilung der klinischen Relevanz war auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht möglich.

Folglich zeigt sich sowohl im direkten, als auch im indirekten Verlgleich insgesamt kein Unterschied hinsichtlich der Symptomatik anhand des EORTC-QLQ C30. Weiterhin ist im direkten Vergleich erkennbar, dass die Symptomatik unter Docetaxel-Behandlung höher ausgeprägt ist als im Enzalutamid-Behandlungsarm. Diese wird erst nach der Beendigung der 6 Zyklen von Docetaxel rückläufig.

4.3.2.1.3.1.2.4 Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-207: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT + ggf. NSAA
2	ARCHES	●		●
	ENZAMET	●		●
1	STAMPEDE (M1)		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

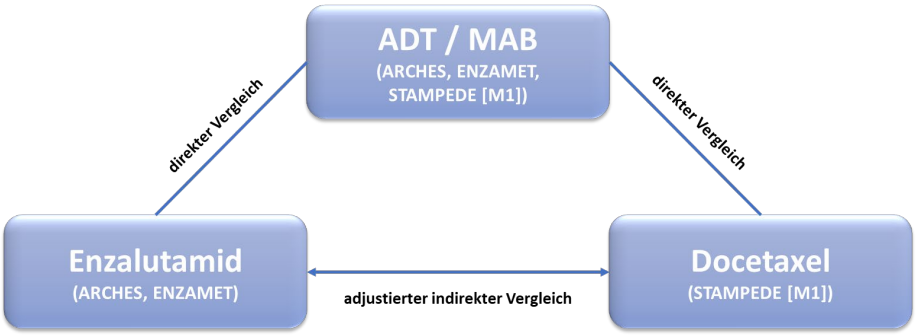


Abbildung 143: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“

Zur Bewertung des Endpunktes „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studien ARCHES und ENZAMET sowie der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1) über den Brückenkomparator der ADT + ggf. NSAA erfolgt.

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

Tabelle 4-208: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Die Symptomatik wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25 (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*), einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*), erhoben. Der EORTC QLQ-PR25 wurde spezifisch zur Beurteilung der Symptomatik und 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). Eine Erhebung des EORTC QLQ-PR25 fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie im beim Langzeit-*Follow-up* alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und noch keine neue antineoplastische Therapie fürs Prostatakarzinom begonnen haben. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ erfolgte eine Darstellung der Differenz der Veränderung zu *Baseline* anhand der Mittelwertdifferenzen zu den Wochen 12, 24, 36 und 48 auf Basis der Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung zu Studienbeginn (mITT-Population). Die Berechnung des indirekten Vergleichs wird für den letztmöglichen Zeitpunkt in Woche 48 dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
ENZAMET	Die Symptomatik wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25 (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*), einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*), erhoben. Die Patienten schätzen dabei selbst ihren derzeitigen Schmerzzustand anhand von 25 definierten Symptomen in 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). Höhere Punktzahlen repräsentieren eine höhere Funktionalität in den zwei sexuellen Domänen aber mehr Symptome (d. h. eine schlechtere Symptomatik) in den Symptomskalen. Eine Erhebung des EORTC fand zu *Baseline*, an Tag 29, alle 12 Wochen von Randomisierung bis zu klinischer Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.

Studie	Operationalisierung
	Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ erfolgte eine Darstellung der Differenz der Veränderung zu *Baseline* anhand der Mittelwertdifferenzen zu den Wochen 12, 24, 36 und 48 auf Basis der Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben (mITT-Population). Die Berechnung des indirekten Vergleichs wird für den letztmöglichen Zeitpunkt in Woche 48 dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete.
STAMPEDE (M1)	Die Symptomatik wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25 (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*), einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*), erhoben. Die Patienten schätzen dabei selbst ihren derzeitigen Schmerzzustand anhand von 25 definierten Symptomen in 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). Höhere Punktzahlen repräsentieren eine höhere Funktionalität in den zwei sexuellen Domänen aber mehr Symptome (d. h. eine schlechtere Symptomatik) in den Symptomskalen. Die Erhebung des EORTC QLQ-PR25 fand zu *Baseline,* für 4 Perioden alle 6 Wochen, sowie für 6 Perioden alle 12 Wochen und für 8 Perioden alle 3 Monate statt. Anschließend erfolgte die Erfassung alle 6 Monate bis zum fünften Jahr und danach alle 12 Monate. Sollten die Patienten nicht zur Visite erschienen sein, wurden diese per Post angeschrieben. Die Zuordnung der Perioden zu Wochen fand im Abgleich mit dem Studienprotokoll Verion 2 statt. Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ erfolgte eine Darstellung der Differenz der Veränderung zu *Baseline* anhand der Mittelwertdifferenzen (MMRM) zu den Wochen 12, 24, 36 und 48 sowie zu Behandlungsende. Die Berechnung des indirekten Vergleichs wird für den letztmöglichen Zeitpunkt in Woche 48 dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug. (105)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; mITT: Modified *Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*

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 4-209: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie ENZAMET

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie STAMPEDE (M1)

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Basierend auf der subjektiven Einschätzung des Endpunktes durch den Patienten, ist bei fehlender Verblindung eine potentielle Verzerrung nicht auszuschließen.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand aller metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher aufgrund des *Open-Label*-Designs insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Studie ARCHES

Eine Erhebung des EORTC QLQ-PR25 fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie im beim Langzeit-*Follow-up* alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und noch keine neue antineoplastische Therapie fürs Prostatakarzinom begonnen wurde.

Die nachfolgende Tabelle 4-210 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 Fragebogen je Visite bezogen auf die mITT-Population je Auswertungszeitpunkt. Bezogen auf die mITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 37 gewährleistet.

Tabelle 4-210: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 für die Studie ARCHES

Visite	**Enzalutamid + ADT (N = 536)**		**Placebo + ADT (N = 531)**	
	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	**Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)**	**Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen**	**Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)**
Studien-beginn	534	505 (94,2)	530	506 (95,3)
Woche 13	534	496 (92,5)	530	481 (90,6)
Woche 25	499	464 (86,6)	486	442 (83,2)
Woche 37	478	442 (82,5)	427	387 (72,9)
Woche 49	369	328 (61,2)	301	271 (51,0)

Quelle: (112)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; FU: Nachbeobachtung (*Follow-up*); LT: Langzeit (*Long-Term*); N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PRO: *Patient Reported Outcomes*

Studie ENZAMET

Eine Erhebung des EORTC QLQ-PR25 fand an Tag 1 der Studie, Tag 29, Woche 12, darauffolgend alle 12 Wochen bis zur klinischen Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt.

Die nachfolgende Tabelle 4-211 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 Fragebogen je Visite bezogen auf die mITT-Population je Auswertungszeitpunkt. Bezogen auf die mITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 36 gewährleistet.

Tabelle 4-211: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 für die Studie ENZAMET

Visite	**Enzalutamid + ADT (N = 309)**		**NSAA + ADT (N = 313)**	
	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	**Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)**	**Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen**	**Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)**
Studien-beginn	309	279 (90,3 %)	313	286 (91,4 %)
Tag 29	309	277 (89,6 %)	312	272 (86,9 %)
Woche 12	307	278 (90,0 %)	310	280 (89,5 %)
Woche 24	301	270 (87,4 %)	305	275 (87,9 %)
Woche 36	295	267 (86,4 %)	280	242 (77,3 %)
Woche 48	282	248 (80,3 %)	248	216 (69,0 %)

Quelle: (113)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PRO: *Patient Reported Outcomes*

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung zu *Baseline* [MMRM])

Endpunkt Studie	**Differenz der Veränderung zu *Baseline* Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA**			
	Woche 12 MD [95 %-KI] p-Wert	**Woche 24 MD [95 %-KI] p-Wert**	**Woche 36 MD [95 %-KI] p-Wert**	**Woche 48 MD [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden				
ARCHES	0,02 [-1,84; 1,87] p = 0,9860	1,31 [-0,65; 3,27] p = 0,1901	0,01 [-2,03; 2,04] p = 0,9944	0,01 [-2,14; 2,16] p = 0,9897
ENZAMET	2,17 [-0,01; 4,36] p = 0,0508	0,86 [-1,34; 3,05] p = 0,4441	1,64 [-0,60; 3,88] p = 0,1501	0,87 [-1,42; 3,16] p = 0,4563
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	0,81 [-0,91; 2,52] p = 0,3586 I^2 = 28,8 %	1,14 [-0,63; 2,90] p = 0,2069 I^2 = 0 %	0,65 [-1,16; 2,45] p = 0,4818 I^2 = 0 %	0,36 [-1,50; 2,22] p = 0,7030 I^2 = 0 %
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion				
ARCHES	-0,79 [-1,77; 0,18] p = 0,1106	-0,87 [-1,95; 0,21] p = 0,1161	0,09 [-1,14; 1,33] p = 0,8807	-1,46 [-2,87; -0,06] p = 0,0413
ENZAMET	1,18 [-0,13; 2,50] p = 0,0779	0,10 [-1,24; 1,43] p = 0,8881	-0,40 [-1,77; 0,96] p = 0,5651	0,70 [-0,71; 2,11] p = 0,3302
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	-0,16 [-1,08; 0,77] p = 0,7412 I^2 = 73,9 %	-0,52 [-1,50; 0,45] p = 0,2942 I^2 = 0 %	-0,10 [-1,16; 0,95] p = 0,8499 I^2 = 0 %	-0,51 [-1,64; 0,62] p = 0,3745 I^2 = 71,3 %
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie				
ARCHES	0,27 [-0,99; 1,52] p = 0,6771	0,55 [-0,86; 1,97] p = 0,4414	0,60 [-0,98; 2,18] p = 0,4550	1,00 [-0,72; 2,73] p = 0,2552
ENZAMET	-0,39 [-2,38; 1,60] p = 0,7001	-0,14 [-2,15; 1,87] p = 0,8911	0,22 [-1,83; 2,27] p = 0,8336	-0,21 [-2,31; 1,90] p = 0,8472
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	0,10 [-1,18; 1,38] p = 0,8752 I^2 = 0 %	0,36 [-1,01; 1,73] p = 0,6087 I^2 = 0 %	0,48 [-0,98; 1,94] p = 0,5185 I^2 = 0 %	0,59 [-0,95; 2,13] p = 0,4503 I^2 = 0 %
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe				
ARCHES	-3,43 [-8,25; 1,39] p = 0,1627	0,80 [-4,57; 6,17] p = 0,7685	4,87 [-0,45; 10,19] p = 0,0723	2,73 [-4,00; 9,46] p = 0,4248
ENZAMET	2,55 [-8,49; 13,59] p = 0,6501	-1,42 [-12,91; 10,07] p = 0,8079	13,01 [0,27; 25,74] p = 0,0453	-2,45 [-14,60; 9,69] p = 0,6914
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	-2,51 [-7,89; 2,88] p = 0,3618 I^2 = 0 %	0,43 [-5,33; 6,19] p = 0,8833 I^2 = 0 %	6,04 [0,26; 11,83] p = 0,0405 I^2 = 0 %	1,66 [-4,98; 8,29] p = 0,6249 I^2 = 0 %

Endpunkt **Studie**	**Differenz der Veränderung zu *Baseline*** **Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA**			
	Woche 12 **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 24** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 36** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 48** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**
Quelle: (128) Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018 Studie ENZAMET: medianes *Follow-up*: 32,9 Monate; Datenschnitt: 28.02.2019 Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; MD: Mittelwertdifferenz				

Hinsichtlich der prostatakarzinom-spezifischen Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 konnte in der ARCHES-Studie insgesamt nur bei der Dimensionen „Darmfunktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. In Woche 48 ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung (MD:-1,46 (95 %-KI [-2,87; -0,06]), p = 0,0413) zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid + ADT.

Auch in der Studie ENZAMET konnte nur ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die prostatakarzinom-spezifische Symptomatik zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Bei der Dimension „Inkontinenzhilfe“ ergab sich in Woche 36 eine statistisch signifikante Verschlechterung (MD: 13,01 (95 %-KI [0,27; 25,74]), p = 0,0453) zuungunsten der Behandlung mit Enzalutmaid + ADT.

Bei Betrachtung der durchgeführten Meta-Analysen konnte nur ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT in der Dimension „Inkontinenzhilfe“ (MD = 6,04 (95 %-KI [0,26; 11,83]), p = 0,0405) in Woche 36 beobachtet werden. Die Meta-Analyse zeigte keine Heterogenität (I^2 = 0 %; p = 0,3333).

Innerhalb der übrigen Auswertungen zu den Einzelstudien ARCHES und ENZAMET sowie der durchgeführten Meta-Analysen konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Nachfolgend werden die Forest-Plots der Meta-Analysen für die relevante Auswertungswoche 48 dargestellt.

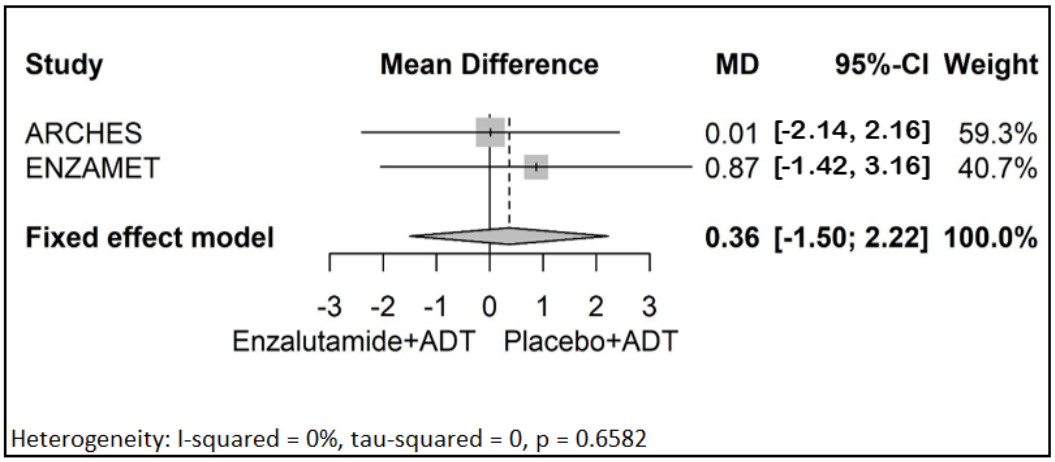


Abbildung 144: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Miktionsbeschwerden – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (128)

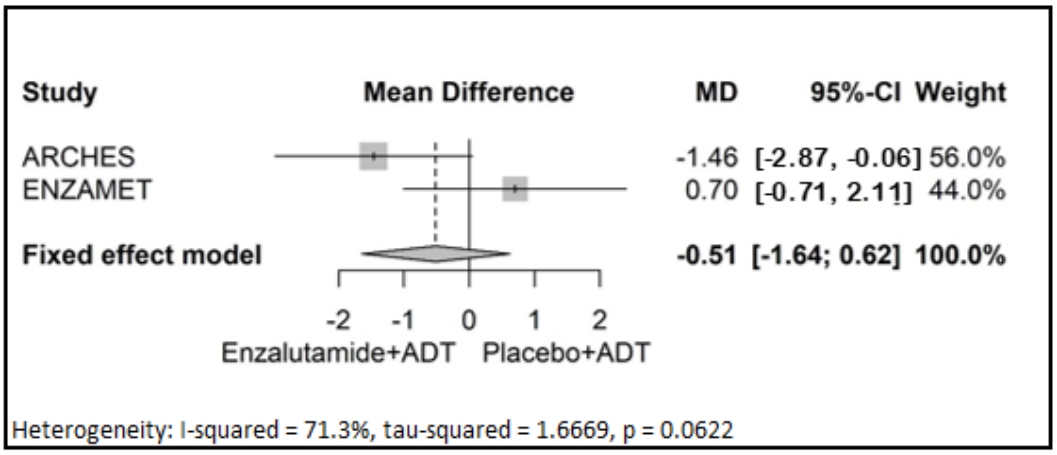


Abbildung 145: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (128)

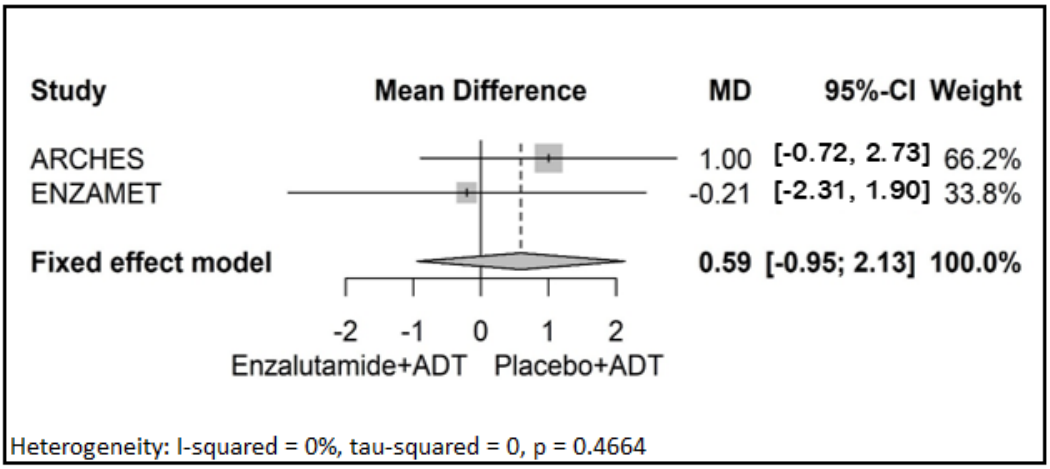


Abbildung 146: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Nebenwirkung der Hormontherapie – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (128)

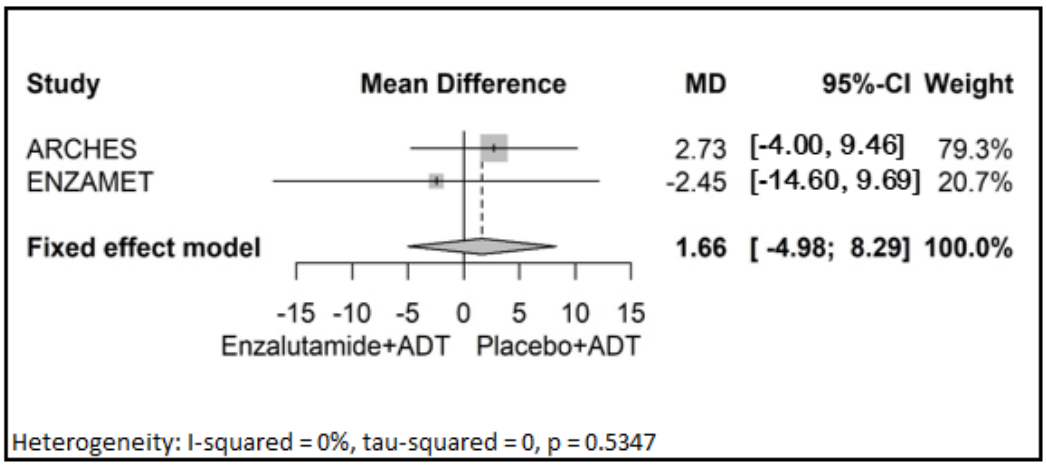


Abbildung 147: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Inkontinenzhilfe – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (128)

Rücklaufquoten

Studie STAMPEDE (M1)

Angaben zu den Rücklaufquoten können für die Studie STAMPEDE den verfügbaren Publikationen bzw. dem Nutzendossier zu Apalutamid nicht entnommen werden.

Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung zu *Baseline* [MMRM])

Endpunkt **Studie**	**Differenz der Veränderung zu *Baseline*** **Docetaxel + ADT vs. ADT**				
	Woche 12 **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 24** **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 36** **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 48** **MD** **[95 %-KI]**	**Behandlungsende** **MD** **[95 %-KI]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden					
STAMPEDE (M1)	-1,69 [-4,78; 1,41]	-2,85 [-5,93; 0,23]	-2,43 [-5,61; 0,75]	-3,08 [-6,25; 0,10]	-1,98 [-4,34; 0,38]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion					
STAMPEDE (M1)	-0,32 [-2,11; 1,47]	-0,02 [-1,80; 1,77]	-1,87 [-3,72; -0,02]	-1,37 [-3,22; 0,48]	-0,56 [-1,77; 0,64]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie					
STAMPEDE (M1)	-1,50 [-4,33; 1,33]	2,19 [-0,62; 4,99]	1,57 [-1,32; 4,45]	0,93 [-1,97; 3,82]	0,56 [-1,61; 2,72]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe					
STAMPEDE (M1)	-7,02 [-25,30; 11,25]	6,19 [-15,40; 27,81]	-7,53 [-28,90; 13,80]	-13,76 [-39,50; 11,96]	-2,47 [-12,00; 7,04]

Quelle: (105)

Datenschnitt: 13.07.2018 (Studie STAMPEDE [M1])

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz

In Bezug auf den Prostatakarzinom-spezifischen Fragebogen zur Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 konnte in der Studie STAMPEDE (M1) in der Dimension „Darmfunktion“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Docetaxel + ADT beobachtet werden (MD = -1,87 (95 %-KI [-3,72; -0,02]), p = 0,0472). Für die übrigen Dimensionen und Erhebungszeitpunkte lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Die Ergebnisse der Meta-Analysen für den indirekten Vergleich zu den zwei Enzalutamid-Studien ARCHES und ENZAMET sind in der Tabelle 4-212 dieses Abschnittes detailliert dargestellt. Bis auf die Meta-Analyse der Dimension „Darmfunktion“, die eine substantielle Heterogenität zu Woche 48 (I^2 = 71,3 %, p = 0,0622) aufzeigte, war hinsichtlich der anderen Dimensionen keine Heterogenität erkennbar. Das Pooling der beiden Studien für die Dimension „Darmfunktion“ in Woche 48 wurde dennoch herangezogen, da die Konfidenzintervalle der Studien ARCHES und ENZAMET eine gewisse Überschneidung aufweisen und sich gleichzeitig der p-Wert der Heterogenität nicht unterhalb der 0,05 befindet, bei welcher gemäß Methodenpapier 6.0 in der Regel von einer statistischen Zusammenfassung abgesehen wird.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**MD [95 %-KI] p-Wert**	**Studie**	**MD [95 %-KI] p-Wert**	**MD [95 %-KI] p-Wert**
EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden – Veränderung zu Woche 48				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	0,36 [-1,50; 2,22] p = 0,7030	STAMPEDE (M1)	-3,08 [-6,25; 0,10] p = 0,0569	3,44 [-0,24; 7,12] p = 0,0664
EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion – Veränderung zu Woche 48				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	-0,51 [-1,64; 0,62] p = 0,3745	STAMPEDE (M1)	-1,37 [-3,22; 0,48] p = 0,1470	0,86 [-1,31; 3,03] p = 0,4458
EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie – Veränderung zu Woche 48				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	0,59 [-0,95; 2,13] p = 0,4503	STAMPEDE (M1)	0,93 [-1,97; 3,82] p = 0,5399	-0,34 [-3,62; 2,94] p = 0,8506
EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe – Veränderung zu Woche 48				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	1,66 [-4,98; 8,29] p = 0,6249	STAMPEDE (M1)	-13,76 [-39,50; 11,96] p = 0,2986	15,42 [-11,16; 41,99] p = 0,2584
Quelle: (128) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; MD: Mittelwertdifferenz; SMD: *Standardised Mean Difference*				

Für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher wurden die Daten der Woche 48 herangezogen, für welche keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Enzalutamid und der ZVT Docetaxel festgestellt werden konnte.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Vergleicht man die Ergebnisse aus direkter (Studie ENZAMET) und indirekter Evidenz (Studie ENZAMET und STAMPEDE [M1]), so sind diese mit Ausnahme der Dimension „Miktionsbeschwerden“ als konsistent zu beurteilen. Während sich in der Dimension „Miktionsbeschwerden“ im Rahmen der direkten Evidenz in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Enzalutamid + ADT zeigte, war im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachweisbar.

4.3.2.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.3.1 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-215: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT
1	ARCHES	●		●
1	CHAARTED		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

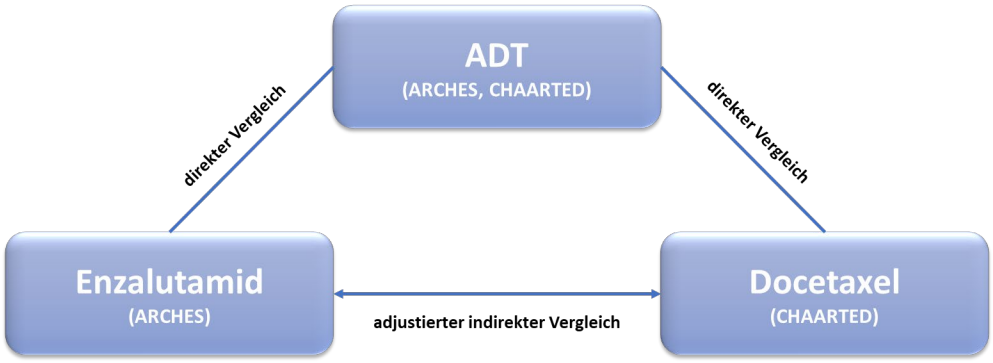


Abbildung 148: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“

Zur Bewertung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ werden die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen der ARCHES-Studie (Enzalutamid + ADT) sowie der Docetaxel-Studie CHAARTED unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT gegenübergestellt.

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

Tabelle 4-216: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Die Auswertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte anhand des Fragebogens *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P) Version 4. Der FACT-P ist ein validierter, 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. Auf einer Skala von 0 bis 4 (0 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft sehr zu) bewerten die Patienten dabei, inwieweit die jeweiligen Aussagen auf sie zutreffen. Die Fragen der ersten vier Domänen richten sich generell an Patienten mit einer Krebserkrankung. Zusammengenommen ergeben diese vier Domänen den FACT-G-Fragebogen (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*), und die Summe der vergebenen Punkte ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-G. Die Fragen der fünften Domäne, der Prostatakarzinom-Subskala, richten sich speziell an Prostatakarzinom-Patienten. Die Summe der vergebenen Punkte aller fünf Domänen ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-P. Die FACT-P-Gesamtpunktzahl wurde nur berechnet, sofern die Gesamtantwortquote größer als 80 % war (d. h. falls mindestens 32 der 39 Items beantwortet wurden) und kein Subskala-Score fehlte. Eine Erhebung des FACT-P fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie im beim Langzeit-*Follow-up* alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und noch keine neue antineoplastische Therapie fürs Prostatakarzinom begonnen wurde. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ erfolgte eine Darstellung der Mittelwertdifferenzen einschließlich des *Hedges´ g* auf Basis der Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
CHAARTED	Die Auswertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte anhand des *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P) Fragebogens in der Version 4. Der FACT-P ist ein validierter, 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. Auf einer Skala von 0 bis 4 (0 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft sehr zu) bewerten die Patienten dabei, inwieweit die jeweiligen Aussagen auf sie zutreffen. Die Fragen der ersten vier Domänen richten sich generell an Patienten mit einer Krebserkrankung. Zusammengenommen ergeben diese vier Domänen den FACT-G-Fragebogen (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*), und die Summe der vergebenen Punkte ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-G. Die Fragen der fünften Domäne, der Prostatakarzinom-Subskala, richten sich speziell an Prostatakarzinom-Patienten. Die Summe der vergebenen Punkte aller fünf Domänen ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-P.

Studie	Operationalisierung
	Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden zu Studienbeginn, Monat 3, 6, 9 und 12 erhoben. Bei Notwendigkeit wurde den Patienten eine neutrale Hilfestellung für die Vervollständigung des Fragebogens durch das Studienpersonal angeboten. Verpasste der Patient einen geplanten Termin, so konnte die Befragung zur Lebensqualität auch telefonisch erfolgen. Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Studienbeginn und jeweiliger Nachbeobachtung wurde mittels eines Wilcoxon-Rangsummen-Test und einem Wilcoxon-signed-rank-Test untersucht. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegeln den Datenstand von August 2015 wider. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ erfolgte eine Darstellung der Mittelwertdifferenzen einschließlich des *Hedges´ g* auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 23.04.2016, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 53,7 Monate betrug. (80)
Abkürzungen: FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate;* ITT: *Intention-to-Treat*; mITT: *Modified 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 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie CHAARTED

Das Verzerrungspotenzial der Studie CHAARTED wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ wurde aufgrund des *Open-Label*-Designs der Studie CHAARTED mit insgesamt hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F), da eine potenzielle Verzerrung anhand der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Studie ARCHES

Die nachfolgende Tabelle 4-218 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des FACT-P Fragebogens je Visite bezogen auf die mITT-Population je Auswertungszeitpunkt. Bezogen auf die mITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 37 gewährleistet.

Tabelle 4-218: Rücklaufquoten zum FACT-P für die Studie ARCHES

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 536)		Placebo + ADT (N = 531)	
	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)	Erwartete Anzahl an PRO Bewertungen	Patienten, die alle Fragen vollständig beantwortet haben n (%)
Studienbeginn	534	515 (96,1)	530	512 (96,4)
Woche 13	534	500 (93,3)	530	489 (92,1)
Woche 25	499	466 (86,9)	486	446 (84,0)
Woche 37	478	446 (83,2)	427	388 (73,1)
Woche 49	369	330 (61,6)	301	271 (51,0)

Quelle: (112)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PRO: *Patient Reported Outcomes*

Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung zu Studienbeginn [MMRM])

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	n/N	***Δ zum Auswertungs-monat* ± SE**	**n/N**	***Δ zum Auswertungs-monat* ± SE**	**MD (95 %-KI) p-Wert**	**SMD als *Hedges' g* (95 %-KI)**
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 3						
ARCHES	484/536	0,68 ± 0,68	476/531	0,24 ± 0,67	0,45 [-1,43; 2,32] p = 0,6423	0,03 [-0,10; 0,16]
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 6						
ARCHES	450/536	-0,58 ± 0,76	434/531	0,25 ± 0,81	-0,84 [-3,01; 1,33] p = 0,4482	-0,05 [-0,18; 0,08]
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 9						
ARCHES	429/536	-1,76 ± 0,80	379/531	-0,49 ± 0,87	-1,26 [-3,59; 1,06] p = 0,2870	-0,07 [-0,21; 0,06]
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 12						
ARCHES	319/536	-1,60 ± 0,96	264/531	-0,43 ± 1,10	-1,17 [-4,03; 1,68] p = 0,4209	-0,07 [-0,23; 0,10]

Quelle: (129)

Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; KI: Konfidenzintervall; MD: *Mean Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SE: *Standard error*; SMD: *Standardised Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der Patienten mit einer bestätigten Metastasierung zu *Baseline* (mITT-Population).

Für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl ergaben sich in der Studie ARCHES für die jeweiligen Untersuchungszeiträume keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Während sich die Lebensqualität zu Monat 3 unter Enzalutamid stärker im Vergleich zur ADT verbesserte (MD = 0,45 (95 %-KI [-1,43; 2,32]), p = 0,6423), nahm die mittlere Gesamtpunktzahl in den Folgemonaten 6, 9 und 12 stärker ab (Monat 6: MD = -0,84 (95 %-KI [-3,01; 1,33]), p = 0,4482; Monat 9: MD = -1,26 (95 %-KI [-3,59; 1,06]), p = 0,2870; Monat 12: MD = -1,17 (95 %-KI [-4,03; 1,68]), p = 0,4209).

Die Rücklaufquoten in der Studie CHAARTED zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten können der Tabelle 4-220 entnommen werden. Diese lagen zu Monat 3, 6, 9, und 12 jeweils über 70 %.

Tabelle 4-220: Rücklaufquote in der Studie CHAARTED für den FACT-P

Zeitpunkt	**Docetaxel + ADT**	**ADT**
Studienbeginn	366/397 (92,2 %)	347/393 (88,3 %)
Monat 3	348/387 (89,9 %)	317/383 (82,8 %)
Monat 6	321/383 (83,8 %)	314/378 (83,1 %)
Monat 9	305/375 (81,3 %)	278/370 (75,1 %)
Monat 12	285/368 (77,5 %)	270/353 (76,5 %)
Quelle: (80) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie		

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator)

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT	
	n/N[a]	Mittelwert ± SE	n/N[a]	Mittelwert ± SE	MD (95 %-KI) p-Wert	SMD als *Hedges' g* (95 %-KI)
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 3						
CHAARTED	334/397	-2,70 ± 0,90	299/393	-1,10 ± 1,00	-1,60 [-3,80; 0,60] p = 0,1540	-0,11 [-0,27; 0,04]
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 6						
CHAARTED	307/397	-0,70 ± 0,80	294/393	-2,50 ± 0,90	1,80 [-0,43; 4,03] p = 0,1136	0,13 [-0,03; 0,29]
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 9						
CHAARTED	293/397	-1,40 ± 1,00	263/393	-2,60 ± 1,00	1,20 [-1,40; 3,80] p = 0,3659	0,08 [-0,09; 0,24]
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 12						
CHAARTED	269/397	-0,70 ± 1,10	253/393	-4,20 ± 1,10	3,50 [0,45; 6,55] p = 0,0245	0,20 [0,02; 0,37]

Quelle: (80, 129)

Datenschnitt: 23.12.2013 (Studie CHAARTED)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; KI: Konfidenzintervall; MD: *Mean Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SE: *Standard error*; SMD: *Standardised Mean Difference*

In der Studie CHAARTED zeigte sich zu Monat 3 (MD = -1,60 (95 %-KI [-3,80; 0,60]), p = 0,1540) unter der Behandlung mit Docetaxel eine stärkere Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der FACT-P – Gesamtpunktzahl im Vergleich zu einer ADT. In den nachfolgenden Monaten 6, 9 und 12 war die Abnahme in der FACT-P – Gesamtpunktzahl jedoch unter Docetaxel geringer, welche zu Monat 12 (MD = 3,50 (95 %-KI [0,45; 6,55]), p = 0,0245) eine statistische Signifikanz erreichte.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Da in die primäre Auswertung des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher jeweils nur eine Studie der Intervention Enzalutamid (ARCHES) und zur ZVT Docetaxel (CHAARTED) eingeflossen ist, konnte keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**	
Studie	**MD (95 %-KI)**	**Studie**	**MD (95 %-KI)**	**MD (95 %-KI) p-Wert**	**SMD als *Hedges' g* (95 %-KI)**
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 3					
ARCHES	0,45 [-1,43; 2,32] p = 0,6423	CHAARTED	-1,60 [-3,80; 0,60] p = 0,1540	2,05 [-0,85; 4,94] p = 0,1659	0,14 [-0,06; 0,34] p = 0,1623
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 6					
ARCHES	-0,84 [-3,01; 1,33] p = 0,4482	CHAARTED	1,80 [-0,43; 4,03] p = 0,1136	-2,64 [-5,75; 0,47] p = 0,0963	-0,18 [-0,39; 0,03] p = 0,0891
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 9					
ARCHES	-1,26 [-3,59; 1,06] p = 0,2870	CHAARTED	1,20 [-1,40; 3,80] p = 0,3659	-2,46 [-5,95; 1,03] p = 0,1665	-0,15 [-0,37; 0,06] p = 0,1695
FACT-P – Gesamtpunktzahl – Veränderung zu Monat 12					
ARCHES	-1,17 [-4,03; 1,68] p = 0,4209	CHAARTED	3,50 [0,45; 6,55] p = 0,0245	-4,67 [-8,85; -0,49] p = 0,0284	-0,26 [-0,50; -0,03] p = 0,0293

Quelle: (129)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; KI: Konfidenzintervall; MD: *Mean Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SE: *Standard error*; SMD: *Standardised Mean Difference.*

Im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher ergab sich zu Monat 3 unter der Behandlung mit Enzalutamid im Vergleich zu Docetaxel eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der FACT-P – Gesamtpunktzahl. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (MD = 2,05 (95 %-KI [-0,85; 4,94]), p = 0,1659).

In den Monaten 6, 9 und 12 nahm die durchschnittliche FACT-P – Gesamtpunktzahl unter der Behandlung mit Enzalutamid stärker ab als unter der Therapie mit Docetaxel. Mit Ausnahme des Monats 12 (MD = -4,67 (95 %-KI [-8,85; -0,49]), p = 0,0284) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Der Unterschied zu Monat 12 lag jedoch nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (SMD = -0,26 (95 %-KI [-0,50; -0,03]), p = 0,0293), sodass der Unterschied nicht klinisch relevant ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Da der Fragebogen FACT-P zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht im Rahmen der Studie ENZAMET zum direkten Vergleich erhoben wurde, war keine Beurteilung der Konsistenz von direkter und indirekter Evidenz möglich.

4.3.2.1.3.1.3.2 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-223: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT + ggf. NSAA
1	ENZAMET	●		●
1	STAMPEDE (M1)		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

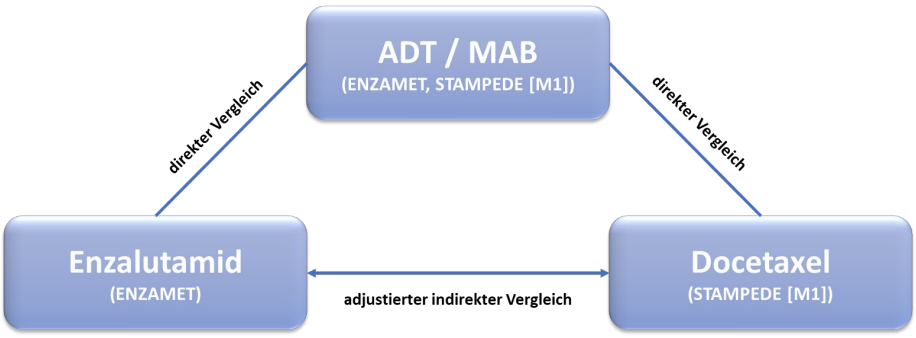


Abbildung 149: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“

Zur Bewertung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach „EORTC QLQ-C30“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studie ENZAMET sowie der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1-Patienten des Studienarmes A und C) unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT + ggf. NSAA erfolgt.

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

Tabelle 4-224: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
ENZAMET	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-C30, einem krankheitsspezifischen Fragebogen, erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) Finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidität“. Eine Erhebung des EORTC fand zu *Baseline*, an Tag 29, alle 12 Wochen von Randomisierung bis zu klinischer Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte eine Darstellung der Differenz der Veränderung zu *Baseline* anhand der Mittelwertdifferenzen (MMRM) zu den Wochen 12, 24, 36 und 48 auf Basis der Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben (mITT-Population). Die Berechnung des indirekten Vergleichs wird für den letztmöglichen Zeitpunkt in Woche 48 dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete.
STAMPEDE (M1)	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-C30, einem krankheitsspezifischen Fragebogen, erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) Finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidität“.

Studie	Operationalisierung
	Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 fand zu *Baseline,* für 4 Perioden alle 6 Wochen, sowie für 6 Perioden alle 12 Wochen und für 8 Perioden alle 3 Monate statt. Anschließend erfolgte die Erfassung alle 6 Monate bis zum fünften Jahr und danach alle 12 Monate. Sollten die Patienten nicht zur Visite erschienen sein, wurden diese per Post angeschrieben. Die Zuordnung der Perioden zu Wochen fand im Abgleich mit dem Studienprotokoll Verion 2 statt. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte eine Darstellung der Differenz der Veränderung zu *Baseline* anhand der Mittelwertdifferenzen (MMRM) zu den Wochen 12, 24, 36 und 48 sowie zu Behandlungsende. Die Berechnung des indirekten Vergleichs wird für den letztmöglichen Zeitpunkt in Woche 48 dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug. (105)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement.*	

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 4-225: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ENZAMET

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie STAMPEDE

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Basierend auf der subjektiven Einschätzung des Endpunktes durch den Patienten, ist bei fehlender Verblindung eine potentielle Verzerrung nicht auszuschließen.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ wurde anhand aller metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ wurde daher aufgrund des *Open-Label*-Designs insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Studie ENZAMET

Angaben zu den Rücklaufquoten können dem Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2.3 entnommen werden.

Tabelle 4-226: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung gegenüber Baseline [MMRM])

Endpunkt **Studie**	**Differenz der Veränderung zu *Baseline*** **Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**			
	Woche 12 **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 24** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 36** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 48** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus				
ENZAMET	-0,26 [-3,04; 2,52] p = 0,8542	-0,21 [-3,02; 2,60] p = 0,8827	1,42 [-1,46; 4,30] p = 0,3338	-1,60 [-4,57; 1,37] p = 0,2911
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion				
ENZAMET	-2,37 [-4,65; -0,09] p = 0,0416	-1,51 [-3,81; 0,79] p = 0,1975	-1,34 [-3,69; 1,01] p = 0,2625	-0,88 [-3,30; 1,53] p = 0,4729
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion				
ENZAMET	-4,57 [-8,25; -0,89] p = 0,0150	-0,33 [-4,05; 3,38] p = 0,8600	-1,50 [-5,30; 2,30] p = 0,4400	0,14 [-3,77; 4,06] p = 0,9432
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion				
ENZAMET	1,28 [-1,35; 3,92] p = 0,3395	0,19 [-2,47; 2,85] p = 0,8882	1,48 [-1,24; 4,20] p = 0,2864	0,57 [-2,23; 3,37] p = 0,6888
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion				
ENZAMET	-2,22 [-4,96; 0,53] p = 0,1132	-1,50 [-4,27; 1,27] p = 0,2881	-2,46 [-5,30; 0,37] p = 0,0887	-2,96 [-5,87; -0,04] p = 0,0471
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion				
ENZAMET	-3,12 [-6,24; 0,00] p = 0,0497	-2,03 [-5,18; 1,12] p = 0,2065	-1,68 [-4,92; 1,55] p = 0,3078	-1,67 [-5,00; 1,67] p = 0,3278

Quelle: (128)

Studie ENZAMET: medianes *Follow-up*: 32,9 Monate; Datenschnitt: 28.02.2019

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; MD: Mittelwertdifferenz

Innerhalb der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie ENZAMET konnte in vier Dimensionen eine statistisch signifikante Verschlechterung unter Enzalutamid + ADT beobachtet werden.

Die statistisch signifikanten Unterschiede traten zu Woche 12 für die Dimension „Körperliche Funktion“ (MD = -2,37 (95 %-KI [-4,65; -0,09]), p = 0,0416), „Rollenfunktion“ (MD = -4,57 (95 %-KI [-8,25; -0,89]), p = 0,0150) und „Soziale Funktion“ (MD = -3,12 (95 %-KI [-6,24; 0,00]), p = 0,0497) sowie zu Woche 48 für die Dimension „Kognitive Funktion“ (MD = -2,96 (95 %-KI [-5,87; -0,04]), p = 0,0471) auf.

Für die Dimensionen globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Rücklaufquoten

Studie STAMPEDE (M1)

Angaben zu den Rücklaufquoten können für die Studie STAMPEDE den verfügbaren Publikationen bzw. dem Nutzendossier zu Apalutamid nicht entnommen werden.

Tabelle 4-227: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung gegenüber Baseline [MMRM])

Endpunkt **Studie**	**Differenz der Veränderung zu *Baseline*** **Docetaxel + ADT vs. ADT**				
	Woche 12 **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 24** **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 36** **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 48** **MD** **[95 %-KI]**	**Behandlungsende** **MD** **[95 %-KI]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus					
STAMPEDE (M1)	-5,21 [-9,62; -0,80]	-1,60 [-5,98; 2,78]	1,09 [-3,47; 5,66]	3,20 [-1,37; 7,77]	-0,49 [-3,55; 2,58]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion					
STAMPEDE (M1)	-2,72 [-6,44; 1,01]	-3,94 [-7,62; -0,26]	-0,63 [-4,43; 3,18]	2,11 [-1,70; 5,92]	-0,52 [-3,16; 2,12]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion					
STAMPEDE (M1)	-11,24 [-17,00; -5,51]	-4,93 [-10,60; 0,72]	-2,42 [-8,27; 3,43]	3,74 [-2,12; 9,60]	-3,16 [-7,05; 0,75]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion					
STAMPEDE (M1)	1,31 [-2,42; 5,05]	-0,13 [-3,84; 3,59]	4,12 [0,28; 7,97]	1,49 [-2,36; 5,34]	1,60 [-1,13; 4,33]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion					
STAMPEDE (M1)	-3,85 [-7,49; -0,22]	-3,68 [-7,30; -0,07]	-0,71 [-4,46; 3,03]	-2,83 [-6,59; 0,92]	-1,63 [-4,28; 1,02]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion					
STAMPEDE (M1)	-6,24 [-11,40; -1,09]	-2,21 [-7,32; 2,92]	0,32 [-4,99; 5,63]	2,59 [-2,73; 7,91]	-1,68 [-5,33; 1,98]

Quelle: (105)

Datenschnitt: 13.07.2018 (Studie STAMPEDE [M1])

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz

Innerhalb der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie STAMPEDE (M1) zeigte sich unter Docetaxel + ADT eine statistisch signifikante Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MD = -5,21 (95 %-KI [-9,62; -0,80])) zu Woche 12, der körperlichen Funktion (MD = -3,94 (95 %-KI [-7,62; -0,26])) zu Woche 24, der Rollenfunktion (MD = -11,24 (95 %-KI [-17,00; -5,51])) zu Woche 12, der kognitiven Funktion (MD = -3,85 (95 %-KI [-7,49; -0,22])) zu Woche 12 und (MD = -3,68 (95 %-KI [-7,30; -0,07])) zu Woche 24 sowie der sozialen Funktion (MD = -6,24 (95 %-KI [-11,40; -1,09])) zu Woche 12.

Für die Dimension „Emotionale Funktion“ ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung (MD = 4,12 (95 %-KI [0,28; 7,97])) zu Woche 36 unter Docetaxel + ADT.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Da in die Auswertung des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher jeweils nur eine Studie der Intervention Enzalutamid (ENZAMET) und zur ZVT Docetaxel (STAMPEDE [M1]) eingegangen ist, konnte keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-228: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**MD [95 %-KI] p-Wert**	**Studie**	**MD [95 %-KI] p-Wert**	**MD [95 %-KI] p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	-1,60 [-4,57; 1,37] p = 0,2911	STAMPEDE (M1)	3,20 [-1,37; 7,77] p = 0,1707	-4,80 [-10,25; 0,65] p = 0,0840
EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	-0,88 [-3,30; 1,53] p = 0,4729	STAMPEDE (M1)	2,11 [-1,70; 5,92] p = 0,2813	-2,99 [-7,50; 1,52] p = 0,1946
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	0,14 [-3,77; 4,06] p = 0,9432	STAMPEDE (M1)	3,74 [-2,12; 9,60] p = 0,2127	-3,60 [-10,65; 3,45] p = 0,3218
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	0,57 [-2,23; 3,37] p = 0,6888	STAMPEDE (M1)	1,49 [-2,36; 5,34] p = 0,4569	-0,92 [-5,68; 3,84] p = 0,7186
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	-2,96 [-5,87; -0,04] p = 0,0471	STAMPEDE (M1)	-2,83 [-6,59; 0,92] p = 0,1399	-0,13 [-4,88; 4,63] p = 0,9624
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Veränderung zu Woche 48				
ENZAMET	-1,67 [-5,00; 1,67] p = 0,3278	STAMPEDE (M1)	2,59 [-2,73; 7,91] p = 0,3454	-4,26 [-10,54; 2,02] p = 0,1852

Quelle: (128)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*);; KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; MD: Mittelwertdifferenz; SMD: *Standardised Mean Difference*

In dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher wurden die Ergebnisse der Erhebung zu Woche 48 herangezogen. Zu diesem Zeitpunkt konnten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Enzalutamid und Docetaxel festgestellt werden.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Vergleicht man die Ergebnisse aus direkter (Studie ENZAMET) und indirekter Evidenz (Studie ENZAMET und Studie STAMPEDE), so sind diese insgesamt als konsistent zu beurteilen.

Während sich im Rahmen der direkten Evidenz auf Basis der Studie ENZAMET ein signifikanter Unterschied für die Dimensionen „Kognitive Funktion“ zeigte, welcher jedoch nicht klinisch relevant war, lagen im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher keine statistisch signifikanten Unterschiede für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

4.3.2.1.3.1.3.3 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-229: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT + ggf. NSAA
2	ARCHES	●		●
	ENZAMET	●		●
1	STAMPEDE (M1)		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

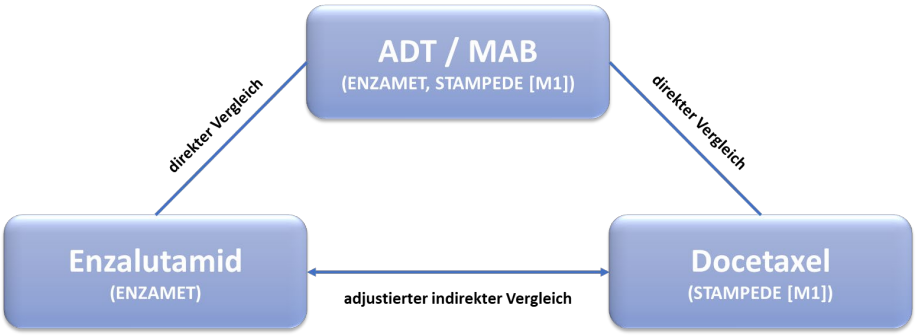


Abbildung 150: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“

Zur Bewertung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studie ARCHES und ENZAMET sowie der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1) über den Brückenkomparator der ADT + ggf. NSAA erfolgt.

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

Tabelle 4-230: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25, einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30, erhoben. Der EORTC QLQ-PR25 wurde spezifisch zur Beurteilung der Symptomatik und 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 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). Eine Erhebung des EORTC QLQ-PR25 fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie in der Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und noch keine neue antineoplastische Therapie fürs Prostatakarzinom begonnen haben. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ erfolgte eine Darstellung der Differenz der Veränderung zu *Baseline* anhand der Mittelwertdifferenzen zu den Wochen 12, 24, 36 und 48 auf Basis der Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung zu Studienbeginn (mITT-Population). Die Berechnung des indirekten Vergleichs wird für den letztmöglichen Zeitpunkt in Woche 48 dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
ENZAMET	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25, einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30, erhoben. Der EORTC QLQ-PR25 wurde spezifisch zur Beurteilung der Symptomatik und 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 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). Eine Erhebung des EORTC fand zu *Baseline*, an Tag 29, alle 12 Wochen von Randomisierung bis zu klinischer Progression, bei Progression und bei Ende der Behandlung aufgrund anderer Gründe als eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.

Studie	Operationalisierung
	Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ erfolgte eine Darstellung der Differenz der Veränderung zu *Baseline* anhand der Mittelwertdifferenzen (MMRM) zu den Wochen 12, 24, 36 und 48 auf Basis der Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben (mITT-Population). Die Berechnung des indirekten Vergleichs wird für den letztmöglichen Zeitpunkt in Woche 48 dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete.
STAMPEDE (M1)	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25 (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*), einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*), erhoben. Die Patienten schätzen dabei selbst ihren derzeitigen Schmerzzustand anhand von 25 definierten Symptomen in 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). Höhere Punktzahlen repräsentieren eine höhere Funktionalität in den zwei sexuellen Domänen aber mehr Symptome (d. h. eine schlechtere Symptomatik) in den Symptomskalen. Die Erhebung des EORTC QLQ-PR25 fand zu *Baseline,* für 4 Perioden alle 6 Wochen, sowie für 6 Perioden alle 12 Wochen und für 8 Perioden alle 3 Monate statt. Anschließend erfolgte die Erfassung alle 6 Monate bis zum fünften Jahr und danach alle 12 Monate. Sollten die Patienten nicht zur Visite erschienen sein, wurden diese per Post angeschrieben. Die Zuordnung der Perioden zu Wochen fand im Abgleich mit dem Studienprotokoll Verion 2 statt. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ erfolgte eine Darstellung der Differenz der Veränderung zu *Baseline* anhand der Mittelwertdifferenzen (MMRM) zu den Wochen 12, 24, 36 und 48 sowie zu Behandlungsende. Die Berechnung des indirekten Vergleichs wird für den letztmöglichen Zeitpunkt in Woche 48 dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug. (105)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group;* EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; mITT: *Modified Intention-to-Treat;* MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*	

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 4-231: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie ENZAMET

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie STAMPEDE (M1)

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Basierend auf der subjektiven Einschätzung des Endpunktes durch den Patienten, ist bei fehlender Verblindung eine potentielle Verzerrung nicht auszuschließen.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand aller metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde daher aufgrund des *Open-Label*-Designs insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquote

Die Rücklaufquoten zur Studie ARCHES und Studie ENZAMET für den EORTC QLQ-PR25 können dem Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2.4 entnommen werden.

Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, Veränderung gegenüber Baseline [MMRM])

Endpunkt **Studie**	**Differenz der Veränderung zu *Baseline*** **Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**			
	Woche 12 **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 24** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 36** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**	**Woche 48** **MD [95 %-KI]** **p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität				
ARCHES	-2,09 [-4,22; 0,05] p = 0,0553	0,97 [-1,29; 3,22] p = 0,3992	0,25 [-2,25; 2,74] p = 0,8471	1,02 [-1,71; 3,76] p = 0,4619
ENZAMET	0,40 [-2,77; 3,57] p = 0,8061	0,00 [-3,21; 3,20] p = 0,9978	-0,79 [-4,06; 2,48] p = 0,6361	-1,77 [-5,16; 1,63] p = 0,3073
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	-1,41 [-3,47; 0,66] p = 0,1820 I^2 = 9,3 %	0,69 [-1,45; 2,83] p = 0,5282 I^2 = 0 %	-0,08 [-2,35; 2,19] p = 0,9439 I^2 = 0 %	0,08 [-2,33; 2,49] p = 0,9474 I^2 = 13,3 %
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion				
ARCHES	-5,29 [-12,91; 2,33] p = 0,1729	-7,07 [-15,03; 0,89] p = 0,0815	-6,16 [-14,97; 2,65] p = 0,1701	0,47 [-10,15; 11,08] p = 0,9312
ENZAMET	-11,06 [-20,76; -1,37] p = 0,0254	-3,16 [-13,76; 7,44] p = 0,5580	-5,65 [-16,74; 5,45] p = 0,3179	3,00 [-9,15; 15,16] p = 0,6275
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	-7,06 [-13,86; -0,26] p = 0,0420 I^2 = 0 %	-5,91 [-13,05; 1,23] p = 0,1046 I^2 = 0 %	-5,99 [-13,63; 1,64] p = 0,1239 I^2 = 0 %	1,40 [-7,29; 10,10] p = 0,7522 I^2 = 0 %

Quelle: (128)

Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018

Studie ENZAMET: medianes *Follow-up*: 32,9 Monate; Datenschnitt: 28.02.2019

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; MD: Mittelwertdifferenz

In der Studie ARCHES konnte in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 weder in der Dimension „Sexuelle Aktivität“ noch in der Dimension „Sexualfunktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

In der Studie ENZAMET konnte lediglich in der Dimension „sexuelle Aktivität“ in Woche 12 eine statistisch signifikante Verschlechterung zuungunsten von Enzalutamid + ADT beobachtet werden (MD = 11,06 (95 %-KI [-20,76; -1,37]), p = 0,0254). Der statistisch signifikante Unterschied war in den nachfolgenden Erhebungszeitpunkten nicht mehr festzustellen.

In der Meta-Analyse aus beiden Studien ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT in Woche 12 (MD = -7,06 (95 %-KI [-13,86; -0,26]), p = 0,0420) in der Dimension „Sexuelle Aktivität“. Auch dieser war in den nachfolgenden Auswertungswochen nicht mehr statistisch signifikant. Für die Dimension „Sexualfunktion“ war kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Nachfolgend werden die Forest-Plots der Meta-Analysen für die relevante Auswertungswoche 48 dargestellt. Die relevanten Meta-Analysen wiesen keine oder nur eine unbedeutende Heterogenität auf.

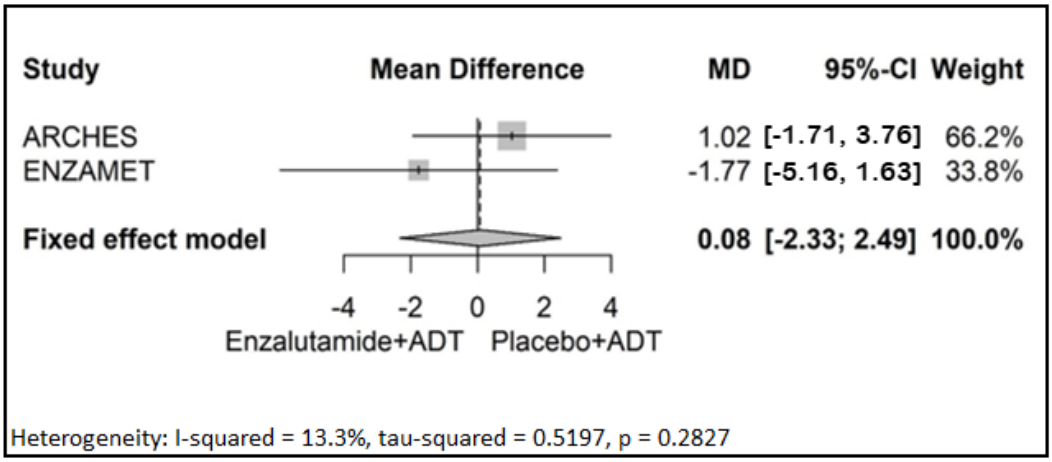


Abbildung 151: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (128)

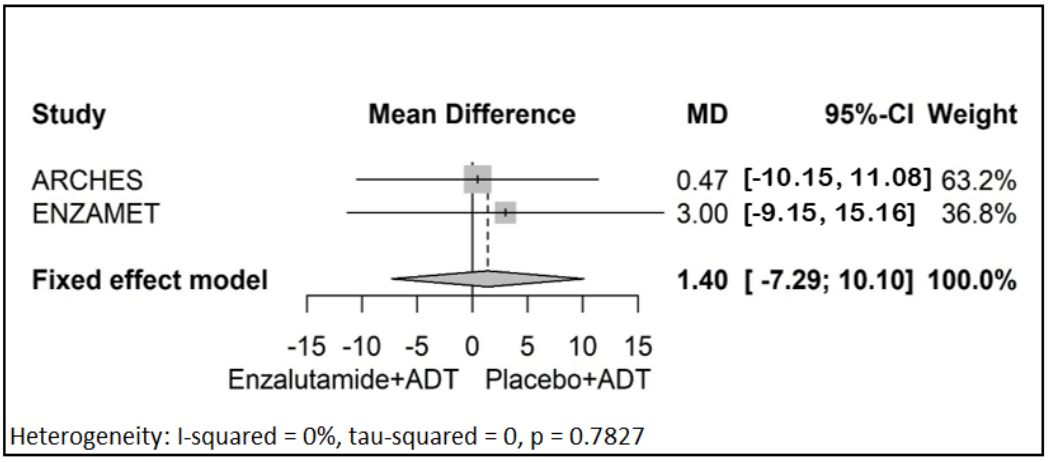


Abbildung 152: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ – Sexualfunktion – Woche 48 – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (128)

Rücklaufquoten

Studie STAMPEDE (M1)

Angaben zu den Rücklaufquoten können für die Studie STAMPEDE den verfügbaren Publikationen bzw. dem Nutzendossier zu Apalutamid nicht entnommen werden.

Tabelle 4-233: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung zu Baseline [MMRM])

Endpunkt **Studie**	**Differenz der Veränderung zu *Baseline*** **Docetaxel + ADT vs. ADT**				
	Woche 12 **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 24** **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 36** **MD** **[95 %-KI]**	**Woche 48** **MD** **[95 %-KI]**	**Behandlungsende** **MD** **[95 %-KI]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität					
STAMPEDE (M1)	2,10 [-2,42; 6,62]	0,98 [-3,56; 5,52]	-5,64 [-10,30; -0,97]	-4,07 [-8,75; 0,62]	-1,78 [-4,92; 1,36]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion					
STAMPEDE (M1)	-0,46 [-12,40; 11,44]	-5,48 [-18,30; 7,35]	0,91 [-12,60;14,41]	3,54 [-9,90; 16,98]	0,26 [-6,96; 7,48]

Quelle: (105)

Datenschnitt: 13.07.2018 (Studie STAMPEDE [M1])

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz

Innerhalb der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-PR25 in der Studie STAMPEDE (M1) zeigten sich mit Ausnahme der Dimension „Sexuelle Aktivität“ in der Woche 36 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der einzig statistisch signifikante Unterschied war zuungunsten von Docetaxel + ADT im Vergleich zur ADT gerichtet (MD = -5,64 (95 %-KI [-10,30; -0,97])).

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Die Ergebnisse der Meta-Analysen für den indirekten Vergleich zu den zwei Enzalutamid-Studien ARCHES und ENZAMET sind in der Tabelle 4-232 dieses Abschnittes detailliert dargestellt. Bei beiden Dimension zeigten die Meta-Analysen in der relevanten Woche 48 keine bzw. nur eine unbedeutende Heterogenität.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-234: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**MD [95 %-KI] p-Wert**	**Studie**	**MD [95 %-KI] p-Wert**	**MD [95 %-KI] p-Wert**
EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität –Veränderung zu Woche 48				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	0,08 [-2,33; 2,49] p = 0,9474	STAM-PEDE (M1)	-4,07 [-8,75; 0,62] p = 0,0883	4,15 [-1,12; 9,42] p = 0,1225
EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion – Veränderung zu Woche 48				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	1,40 [-7,29; 10,10] p = 0,7522	STAM-PEDE (M1)	3,54 [-9,90; 16,98] p = 0,6182	-2,14 [-18,15; 13,87] p =0,8054

Quelle: (128)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; MD: Mittelwertdifferenz; SMD: *Standardised Mean Difference*

Für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher wurden die Daten zu Woche 48 herangezogen. Zu diesem Erhebungszeitpunkt ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 zwischen den Behandlungen Enzalutamid und Docetaxel.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Vergleicht man die Ergebnisse aus direkter (Studie ENZAMET) und indirekter Evidenz (Studie ARCHES, ENZAMET und STAMPEDE [M1]), so sind diese als konsistent zu beurteilen. Weder im direkten noch im indirekten Vergleich konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel festgestellt werden.

4.3.2.1.3.1.4 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-235: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT
1	ARCHES	●		●
1	STAMPEDE (M1)		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

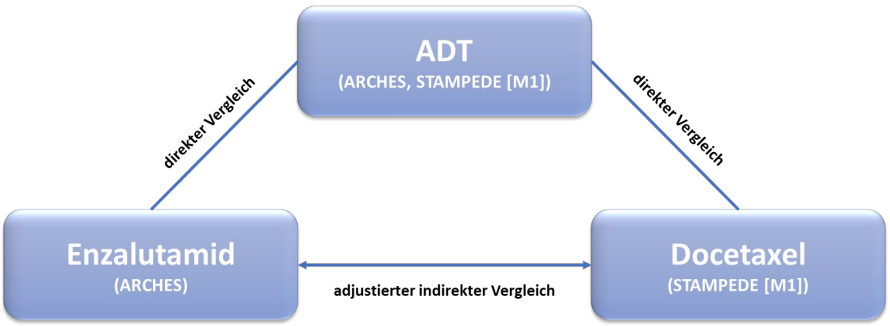


Abbildung 153: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Zur Bewertung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studie ARCHES sowie der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1-Patienten des Studienarmes A und C) unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT erfolgt.

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

Tabelle 4-236: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	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, des Studienabbruchs oder des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) auftrat oder sich hinsichtlich des Schweregrads verschlechterte. Sofern das Datum des Auftretens eines UEs mit dem Datum des Studienbeginns zusammenfiel, wurde das Ereignis als *Treatment-Emergent* UE betrachtet, sofern die Option „Beginn nach der ersten Dosis der Studie“ im elektronischen Prüfbogen aktiviert wurde. Falls ein Patient ein UE sowohl während der Voruntersuchungs- als auch der Untersuchungsperiode erlitt, so wurde das Ereignis nur als *Treatment-Emergent* UE betrachtet, sofern es sich im Schweregrad verschlechterte (d. h. es wurde mit einem neuen Startdatum berichtet). UEs mit sowohl fehlendem Start- als auch Enddatum und UEs mit fehlendem Startdatum aber vorliegendem Enddatum, welches zum Zeitpunkt oder nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation lag, wurden als *Treatment-Emergent* UE angesehen. Die Anzahl und Häufigkeit von Patienten, welche ein *Treatment-Emergent* UE aufwiesen und die Gesamtanzahl von *Treatment-Emergent* UEs wurde nach Behandlungsarmen und insgesamt berichtet. Die Schwere aller UEs (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 4.03 bewertet. Alle UEs wurden anhand von *Preferred Term* (PT) und *System Organ Class* (SOC) unter Verwendung des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) v 21.0 kodiert. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
STAMPEDE (M1)	Ein „unerwünschtes Ereignis“ (UE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei Patienten auftritt, welche die Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob das UE durch das Arzneimittel selbst verursacht wurde. Erhoben wurden die UE alle 6 Wochen für 6 Monate, alle 12 Wochen bis 2 Jahre, alle 6 Monate bis 5 Jahre und schließlich jährlich erhoben bis spätestens 30 Tage nach Abbruch der Intervention. Bei schwerwiegenden Ereignissen musste zusätzlich ein Formular ausgefüllt werden. Darüber hinaus mussten alle mit Docetaxel behandelten Patienten alle 3 Wochen bezüglich der Docetaxel-Verabreichung untersucht werden. (105) In die Auswertung der UE wurden alle Ereignisse eingeschlossen, welche bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation auftraten.

Studie	Operationalisierung
	Bei jeder Visite wurde ein Toxizitätsformular des Studienberichtes ausgefüllt. Die Schwere aller UEs beider Behandlungsarme wurde vom Prüfarzt mittels des Toxizitätsformulars, einer Liste basierend auf der *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 3.0, bewertet. Die Definition der UE für die Einteilung der Endpunktkategorie „Sicherheit“ nach den Schweregraden mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder mit dem Tod einhergehende UE ist für die beiden Versionen CTCAE Version 3.0 (STAMPEDE) und Version 4.03 (ARCHES, ENZAMET) identisch. Dementsprechend war eine Zuordnung in die Endpunktkategorien „schwer“ und „schwerwiegend“ trotz unterschiedlicher CTCAE-Versionen eindeutig möglich. (105) Allerdings weicht die CTCAE Version 3.0 auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) ab, so wurde nicht der Kodierung nach MedDRA, sondern eine bis 2009 gültige CTCAE Klassifizierung angewendet. Im Rahmen des Apalutamid-Dossiers im gleichen Anwendungsgebiet erfolgte infolgedessen eine Transformation der Sicherheit der Studie STAMPEDE gemäß den Richtlinien des NCI in Abstimmung mit der STAMPEDE-Studiengruppe. Unter Verwendung des Dokumentes „CTCAE v3.0 (MedDRA 10.0) to CTCAE v4.0 (MedDRA 12.1)“ von des NCI wurde eine Kodierung der UE ohne Informationsverlust von Version 3.0 auf Version 4.0 vorgenommen. Ereignisse, welche nicht von der Version 3.0 in die Version 4.03 übertragen werden konnten, wurden für die schwerwiegenden UE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) in enger Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe gesichtet und in MedDRA 12.1 überführt. (105) Wenige Ereignisse konnten allerdings dennoch nicht zugeordnet werden: Insgesamt konnten die Ereignisse von 9 Patienten bei den schwerwiegenden UE keinen PTs, aber hingegen SOCs zugeordnet werden. Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) konnten die Ereignisse von 4 Patienten keinen PTs jedoch allerdings SOCs und die Ereignisse von 17 Patienten weder einem PT noch einem SOC zugeordnet werden. Diese wurden im Rahmen des mHSPC-Dossiers zu Apalutamid im statistischen Output für die STAMPEDE Studie in Modul 5, welches nicht öffentlich verfügbar ist, mit „99999“ separat ausgewiesen. Ereignisse nach SOC und PT mit einem CTCAE-Grad ≤ 2 wurden hingegen nicht transformiert bzw. neu zugeordnet. (105) Das *Hazard Ratio* sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Zu den Stratifizierungsfaktoren gehörten das Randomisierungs-Zentrum, das Alter bei Randomisierung (< 70 vs. ≥ 70 Jahre), das Vorhandensein von Metastasen (ja vs. nein), eine geplante Strahlentherapie (ja vs. nein), Lymphknotenbefall (negativ vs. intermediär vs. positiv), der WHO *Performance Status* (0 vs. ≥ 1), die geplante ADT und eine Langzeitanwendung von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Anthirheumatika (ja vs. nein). Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug. (105)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities;* NCI: *National Cancer Institute*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)	

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 4-237: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der modifizierten *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

Studie STAMPEDE (M1)

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand aller metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher trotz des *Open-Label*-Designs 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 4-238: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Unerwünschte Ereignisse					
ARCHES	457/534 (85,6)	0,99 [0,95; 1,35]	457/530 (86,2)	1,61 [1,05; 2,10]	1,08 [0,95; 1,23] p = 0,2538

Quelle: (130)

Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018

a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch] und vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Insgesamt erlitten 85,6 % (457/534) in der Enzalutamid + ADT-Behandlungsgruppe sowie 86,2 % (457/530) in der Kontrollgruppe ein unerwünschtes Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses betrug 0,99 Monate (95 %-KI [0,95; 1,35]) unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT und 1,61 Monate (95 %-KI [1,05; 2,10]) in der Placebo + ADT-Gruppe. Bei einer *Hazard Ratio* von 1,08 (95 %-KI [0,95; 1,23], p = 0,2538) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

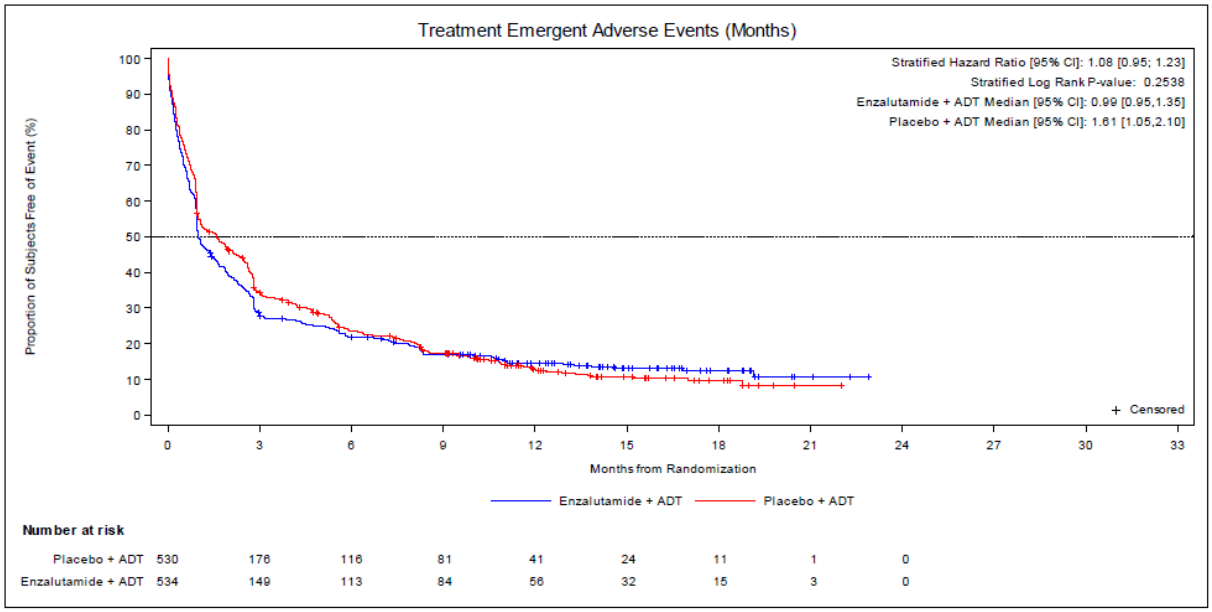


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

Tabelle 4-239: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Docetaxel + ADT**		**ADT**		**Docetaxel + ADT vs. ADT**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]; p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse					
STAMPEDE (M1)	327/335 (97,6)	0,82 [0,72; 1,12]	693/724 (95,7)	1,48 [1,45; 1,54]	2,72 [2,37; 3,11] p < 0,0001

Quelle: (105)

a: medianes *Follow-up*: 76,35/78,23 Monate (Interventions-/Kontrollarm); Datenschnitt: 13.07.2018 (Studie STAMPEDE; M1)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.

Unter der Behandlung mit Docetaxel + ADT haben insgesamt 97,6 % der Patienten (327/335) in der Studie STAMPEDE (M1) ein unerwünschtes Ereignis erlitten. Im Vergleichsarm war der Anteil hingegen mit 95,7 % niedriger. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten der Docetaxel + ADT Behandlung (HR = 2,72 (95 %-KI [2,37; 3,11]), p < 0,0001).

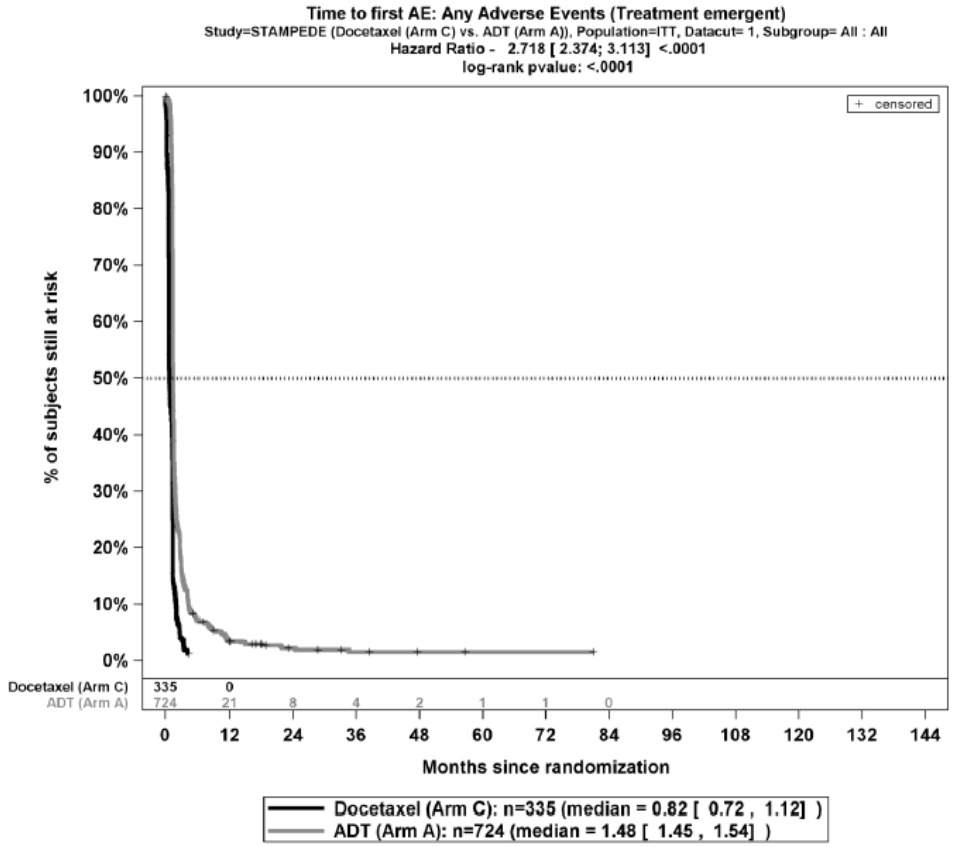


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie STAMPEDE (M1)
Quelle: entnommen aus (105)

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Da in den indirekten Vergleich jeweils nur eine Studie der Intervention Enzalutamid (ARCHES) und der ZVT Docetaxel (STAMPEDE [M1]) eingeflossen ist, konnte keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-240: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“– aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse				
ARCHES	1,08 [0,95; 1,23] p = 0,2538	STAMPEDE (M1)	2,72 [2,37; 3,11] p < 0,0001	0,40 [0,33; 0,48] p < 0,0001
Quelle: (132) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall				

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ mit einem HR von 0,40 (95 %-KI [0,33; 0,48]) und einem p-Wert von p < 0,0001 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT im Vergleich zur ZVT Docetaxel + ADT. Die Patienten in der Enzalutamid +ADT-Gruppe weisen somit ein um 60 % geringeres Risiko auf, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich sowie adjustierten indirekten Vergleich erweisen sich als konsistent. Sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid.

4.3.2.1.3.1.4.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-241: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT
1	ARCHES	●		●
1	STAMPEDE (M1)		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

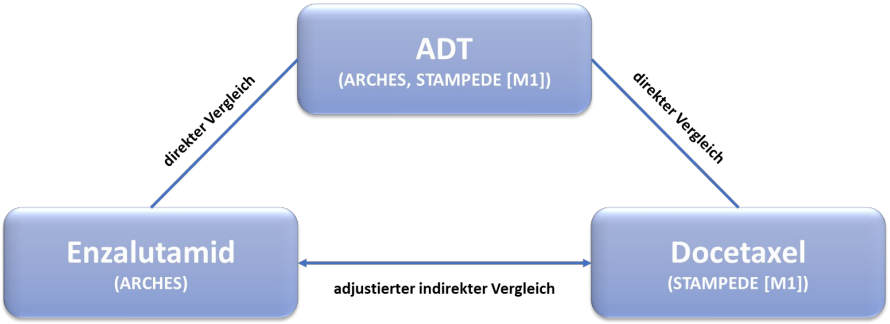


Abbildung 156: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

Zur Bewertung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studie ARCHES sowie der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1-Patienten des Studienarmes A und C) unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT erfolgt.

Tabelle 4-242: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1 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) 21.0 kodiert und wie folgt selektiert: • UE Ereignisse, die bei mindestens 10 % 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. Im nachfolgenden werden lediglich diejenigen SOC und PT dargestellt, welche die Inzidenzschwelle erreichten oder für die die Inzidenzschwelle in der Studie STAMPEDE (M1) erreicht wurde. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
STAMPEDE (M1)	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die unerwünschten Ereignisse in der Studie STAMPEDE wurden anhand der *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 3.0 berichtet. Um eine Vergleichbarkeit zu schaffen, erfolgte im Rahmen des mHSPC-Dossiers zu Apalutamid eine Transformation der UE nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) zur CTCAE Klassifizierung Version 4.03, welche auch in den Studien ARCHES und ENZAMET verwendet wurde. Nähere Angaben befinden sich hierzu im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1. Die individuellen UE für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurden wie folgt selektiert: • UE Ereignisse, die bei mindestens 10 % 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. Im nachfolgenden werden lediglich diejenigen SOC und PT dargestellt, welche die Inzidenzschwelle erreichten oder für die die Inzidenzschwelle in der Studie ARCHES erreicht wurde. Das *Hazard Ratio* sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Zu den Stratifizierungsfaktoren gehörten das Randomisierungs-Zentrum, das Alter bei Randomisierung (< 70 vs. ≥ 70 Jahre), das Vorhandensein von Metastasen (ja vs. nein), eine geplante Strahlentherapie (ja vs. nein), Lymphknotenbefall (negativ vs. intermediär vs. positiv), der WHO *Performance Status* (0 vs. ≥ 1), die geplante ADT und eine Langzeitanwendung von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika (ja vs. nein).

Studie	Operationalisierung
	Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)	

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 4-243: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde anhand der modifizierten *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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).

Studie STAMPEDE (M1)

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde anhand aller metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde daher trotz des *Open-Label*-Designs 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.

Tabelle 4-244: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
ARCHES	34/534 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	34/530 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,57; 1,49] p = 0,7386
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)					
ARCHES	25/534 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/530 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,50; 1,51] p = 0,6270
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)					
ARCHES	1/534 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/530 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,07; 19,09] p = 0,9029
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Thrombozytopenie (PT)					
ARCHES	2/534 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/530 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,13; 6,44] p = 0,9188
Herzerkrankungen (SOC)					
ARCHES	26/534 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/530 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,65; 2,05] p = 0,6371
Augenerkrankungen (SOC)					
ARCHES	20/534 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/530 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,52; 1,79] p = 0,9024
Augenerkrankungen (SOC) – Katarakt (PT)					
ARCHES	6/534 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/530 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,28; 2,48] p = 0,7418
Augenerkrankungen (SOC) – Verschwommenes Sehen (PT)					
ARCHES	3/534 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/530 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,24; 8,65] p = 0,6867

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert[b]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
ARCHES	138/534 (25,8)	n. e. [22,70; n. e.]	130/530 (24,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,78; 1,27] p = 0,9793
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Bauch aufgetrieben (PT)					
ARCHES	9/534 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/530 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [0,58; 5,20] p = 0,3154
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Abdominalschmerz (PT)					
ARCHES	7/534 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/530 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,21; 1,35] p = 0,1769
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Obstipation (PT)					
ARCHES	27/534 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/530 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,53; 1,54] p = 0,7052
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Diarrhö (PT)					
ARCHES	30/534 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/530 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,52; 1,42] p = 0,5685
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Dyspepsie (PT)					
ARCHES	8/534 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/530 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,34; 2,41] p = 0,8380
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Flatulenz (PT)					
ARCHES	2/534 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/530 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,31 [0,06; 1,54] p = 0,1303
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Übelkeit (PT)					
ARCHES	34/534 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/530 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,67; 1,84] p = 0,6753
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
ARCHES	180/534 (33,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	149/530 (28,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,97; 1,50] p =0,0910
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)					
ARCHES	103/534 (19,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	79/530 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,98; 1,76] p = 0,0698

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert[b]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Ödem (PT)					
ARCHES	2/534 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/530 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,10; 3,48] p = 0,5469
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fieber (PT)					
ARCHES	10/534 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/530 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,44; 2,71] p = 0,8410
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)					
ARCHES	6/534 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/530 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,35; 3,83] p = 0,8027
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
ARCHES	116/534 (21,7)	24,54 [24,54; n. e.]	126/530 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,66; 1,10] p = 0,2108
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Infektion der unteren Atemwege (PT)					
ARCHES	0/534 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/530 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1098
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Pneumonie (PT)					
ARCHES	5/534 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/530 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,40 [0,14; 1,15] p = 0,0772
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Sinusitis (PT)					
ARCHES	5/534 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/530 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,45 [0,52; 38,14] p = 0,1354
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Infektionen der oberen Atemwege (PT)					
ARCHES	5/534 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/530 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,20; 2,03] p = 0,4470
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Harnwegsinfektion (PT)					
ARCHES	9/534 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/530 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,31; 1,84] p = 0,5400
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
ARCHES	74/534 (13,9)	n. e. [24,94; n. e.]	61/530 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,75; 1,48] p = 0,7586

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert[b]
Untersuchungen (SOC)					
ARCHES	103/534 (19,3)	25,07 [25,07; n. e.]	101/530 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,70; 1,22] p = 0,5984
Untersuchungen (SOC) – ALT erhöht (PT)					
ARCHES	12/534 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/530 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,30; 1,29] p = 0,1966
Untersuchungen (SOC) – AST erhöht (PT)					
ARCHES	9/534 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/530 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,21; 1,08] p = 0,0696
Untersuchungen (SOC) – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)					
ARCHES	10/534 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/530 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,29; 1,43] p = 0,2762
Untersuchungen (SOC) – Gewicht erhöht (PT)					
ARCHES	34/534 (6,4)	25,07 [25,07; n. e.]	41/530 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,47; 1,18] p = 0,2010
Stoffwechsel– und Ernährungsstörungen (SOC)					
ARCHES	60/534 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/530 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,70; 1,45] p = 0,9849
Stoffwechsel– und Ernährungsstörungen (SOC) – Appetit vermindert (PT)					
ARCHES	26/534 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/530 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,66 [0,88; 3,13] p = 0,1162
Stoffwechsel– und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypokalzämie (PT)					
ARCHES	0/534 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/530 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1479
Stoffwechsel– und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypokaliämie (PT)					
ARCHES	2/534 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/530 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,07; 1,88] p = 0,2078
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
ARCHES	189/534 (35,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	189/530 (35,7)	n. e. [18,23; n. e.]	0,97 [0,79; 1,19] p = 0,7711

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert[b]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Arthralgie (PT)					
ARCHES	65/534 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	55/530 (10,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,76; 1,57] p = 0,6205
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Rückenschmerzen (PT)					
ARCHES	42/534 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	58/530 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,67 [0,45; 0,99] p = 0,0443
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Knochenschmerzen (PT)					
ARCHES	21/534 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/530 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,43; 1,36] p = 0,3570
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs und Knochenerkrankungen (SOC) – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)					
ARCHES	35/534 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/530 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,87; 2,54] p = 0,1422
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Myalgie (PT)					
ARCHES	15/534 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/530 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,63; 3,12] p = 0,4086
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Schmerz in einer Extremität (PT)					
ARCHES	18/534 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/530 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,41; 1,46] p = 0,4371
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
ARCHES	127/534 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	95/530 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,98; 1,67] p = 0,0678
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Schwindelgefühl (PT)					
ARCHES	27/534 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/530 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,74; 2,40] p = 0,3371
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)					
ARCHES	6/534 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/530 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,37 [0,76; 53,06] p = 0,0495
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Kopfschmerz (PT)					
ARCHES	24/534 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/530 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,68; 2,33] p = 0,4553

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert[b]
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere Neuropathie (PT)					
ARCHES	4/534 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/530 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,24; 3,94] p = 0,9802
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Parästhesie (PT)					
ARCHES	12/534 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/530 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,94 [0,72; 5,18] p = 0,1794
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
ARCHES	49/534 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/530 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,68; 1,55] p = 0,8932
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Angst (PT)					
ARCHES	10/534 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/530 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,48; 3,34] p = 0,6279
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Depressive Verstimmung (PT)					
ARCHES	1/534 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/530 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,04; 5,14] p = 0,5221
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Depression (PT)					
ARCHES	5/534 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/530 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,27; 3,80] p = 0,9944
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Schlaflosigkeit (PT)					
ARCHES	20/534 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/530 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,51; 1,77] p = 0,8764
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC)					
ARCHES	59/534 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	82/530 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,47; 0,92] p = 0,0134
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC) – Chronische Nierenerkrankung (PT)					
ARCHES	1/534 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/530 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,04; 5,30] p = 0,5406
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC) – Hämaturie (PT)					
ARCHES	16/534 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/530 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,50; 2,12] p = 0,9265

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert[b]
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC) – Pollakisurie (PT)					
ARCHES	12/534 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/530 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,51; 2,90] p = 0,6520
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)					
ARCHES	47/534 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/530 (5,5)	n. e. [22,18; n. e.]	1,47 [0,92; 2,33] p = 0,1046
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) – Erektionsstörung (PT)					
ARCHES	8/534 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/530 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,42 [0,64; 9,13] p = 0,1789
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) – Gynäkomastie (PT)					
ARCHES	19/534 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/530 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,37 [1,00; 5,64] p = 0,0445
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
ARCHES	53/534 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/530 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,65; 1,41] p = 0,8292
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Husten (PT)					
ARCHES	13/534 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/530 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,36; 1,58] p = 0,4550
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Dyspnö (PT)					
ARCHES	9/534 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/530 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,28; 1,52] p = 0,3182
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Allergische Rhinitis (PT)					
ARCHES	5/534 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/530 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. e.] p = 0,0359
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
ARCHES	69/534 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	53/530 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,88; 1,81] p = 0,1962
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Trockene Haut (PT)					
ARCHES	7/534 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/530 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,34; 2,74] p = 0,9362

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert[b]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Pruritis (PT)					
ARCHES	12/534 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/530 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,52; 2,81] p = 0,6563
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Ausschlag makulo–papulös (PT)					
ARCHES	1/534 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/530 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,07; 18,78] p = 0,9113
Gefäßerkrankungen (SOC)					
ARCHES	192/534 (36,0)	n. e. [20,11; n. e.]	142/530 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [1,10; 1,71] p = 0,0043
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzewallung (PT)					
ARCHES	147/534 (27,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	112/530 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [1,03; 1,70] p = 0,0255
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hypertonie (PT)					
ARCHES	43/534 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/530 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,83; 2,11] p = 0,2386

Quellen: (130, 133)

Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018

a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch] und vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartate-Aminotransferase; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

In der Studie ARCHES konnten bei systematischer Auswertung der UE nach SOC und PT insgesamt sieben statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Fünf der sieben Ereignisse erwiesen sich als statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT.

Während sich unter Enzalutamid + ADT ein statistisch signifikant geringeres Auftreten an Rückenschmerzen (PT) (HR = 0,67 (95 %-KI [0,45; 0,99]), p = 0,0443) und Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) (HR = 0,66 (95 %-KI [0,47; 0,92]), p = 0,0134) zeigte, war das Auftreten an Hitzewallungen (PT; HR = 1,32 (95 %-KI [1,03; 1,70]), p = 0,0255), sowie der Gesamtanzahl an Ereignissen innerhalb der SOC Gefäßerkrankungen (HR = 1,37 (95 %-KI [1,10; 1,71]), p = 0,0043) signifikant erhöht. Zudem ergab sich unter Enzalutamid + ADT

signifikant häufigere Erkrankungen an Gynäkomastie (PT) (HR = 2,37 (95 %-KI [1,00; 5,64]), p = 0,0445), Geschmacksstörungen (PT; HR = 6,37 (95 %-KI [0,76; 53,06]), p = 0,0495) und Rhinits allergisch (PT; HR = > 100 (95 %-KI [0,00; n. e.]), p = 0,0359).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-245: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Docetaxel + ADT**		**ADT**		**Docetaxel + ADT vs. ADT**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
STAMPEDE (M1)	139/335 (41,5)	n. a.	217/724 (30,0)	102,83	3,86 [2,99; 4,99] p = n. a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)					
STAMPEDE (M1)	91/335 (27,2)	n. a.	191/724 (26,4)	n. a.	2,58 [1,93; 3,45] p = n. a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)					
STAMPEDE (M1)	57/335 (17,0)	n. a.	27/724 (3,7)	n. a.	14,03 [7,28; 27,05] p = n. a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Thrombozytopenie (PT)					
STAMPEDE (M1)	10/335 (3,0)	n. a.	16/724 (2,2)	n. a.	3,02 [1,19; 7,68] p = n. a.
Herzerkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	25/335 (7,5)	n. a.	61/724 (8,4)	n. a.	2,64 [1,49; 4,66] p = n. a.
Augenerkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	39/335 (11,6)	n. a.	50/724 (6,9)	n. a.	4,64 [2,71; 7,95] p = n. a.
Augenerkrankungen (SOC) – Katarakt (PT)					
STAMPEDE (M1)	1/335 (0,3)	n. a.	12/724 (1,7)	n. a.	0,56 [0,06; 5,05] p = n. a.
Augenerkrankungen (SOC) – Verschwommen sehen (PT)					
STAMPEDE (M1)	16/335 (4,8)	n. a.	30/724 (4,1)	n. a.	2,66 [1,30; 5,45] p = n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
STAMPEDE (M1)	221/335 (66,0)	1,74	285/724 (39,4)	n. a.	5,43 [4,41; 6,70] p = n. a.

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Bauch aufgetrieben (PT)					
STAMPEDE (M1)	3/335 (0,9)	n. a.	12/724 (1,7)	n. a.	3,40 [0,58; 20,01] p = n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Abdominalschmerz (PT)					
STAMPEDE (M1)	33/335 (9,9)	n. a.	73/724 (10,1)	n. a.	2,40 [1,48; 3,89] p = n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Obstipation (PT)					
STAMPEDE (M1)	83/335 (24,8)	n. a.	121/724 (16,7)	n. a.	3,85 [2,74; 5,40] p = n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Diarrhö (PT)					
STAMPEDE (M1)	107/335 (31,9)	n. a.	84/724 (11,6)	n. a.	11,98 [7,76; 18,48] p = n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Dyspepsie (PT)					
STAMPEDE (M1)	52/335 (15,5)	n. a.	83/724 (11,5)	n. a.	4,29 [2,75; 6,71] p = n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Flatulenz (PT)					
STAMPEDE (M1)	21/335 (6,3)	n. a.	72/724 (9,9)	n. a.	1,31 [0,77; 2,23] p = n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Übelkeit (PT)					
STAMPEDE (M1)	72/335 (21,5)	n. a.	75/724 (10,4)	n. a.	6,25 [4,08; 9,56] p = n. a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
STAMPEDE (M1)	230/335 (68,7)	2,33	378/724 (52,2)	18,73	3,41 [2,83; 4,10] p = n. a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)					
STAMPEDE (M1)	221/335 (66,0)	2,46	343/724 (47,4)	32,20	3,62 [2,99; 4,38] p = n. a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Ödem (PT)					
STAMPEDE (M1)	37/335 (11,0)	n. a.	94/724 (13,0)	n. a.	2,35 [1,49; 3,70] p = n. a.

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fieber (PT)					
STAMPEDE (M1)	22/335 (6,6)	n. a.	17/724 (2,3)	n. a.	9,04 [3,66; 22,30] p = n. a.
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)					
STAMPEDE (M1)	29/335 (8,7)	n. a.	30/724 (4,1)	n. a.	4,13 [2,27; 7,54] p = n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	56/335 (16,7)	n. a.	124/724 (17,1)	n. a.	2,82 [1,92; 4,13] p = n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Infektion der unteren Atemwege (PT)					
STAMPEDE (M1)	8/335 (2,4)	n. a.	12/724 (1,7)	n. a.	18,81 [2,35; 150,44] p = n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Pneumonie (PT)					
STAMPEDE (M1)	4/335 (1,2)	n. a.	4/724 (0,6)	n. a.	9,27 [1,04; 82,95] p = n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Sinusitis (PT)					
STAMPEDE (M1)	6/335 (1,8)	n. a.	20/724 (2,8)	n. a.	1,47 [0,53; 4,07] p = n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Infektionen der oberen Atemwege (PT)					
STAMPEDE (M1)	31/335 (9,3)	n. a.	59/724 (8,1)	n. a.	2,75 [1,65; 4,60] p = n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Harnwegsinfektion (PT)					
STAMPEDE (M1)	2/335 (0,6)	n. a.	32/724 (4,4)	n. a.	0,48 [0,10; 2,22] p = n. a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	3/335 (0,9)	n. a.	7/724 (1,0)	n. a.	9,61 [1,03; 89,19] p = n. a.
Untersuchungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	36/335 (10,7)	n. a.	179/724 (24,7)	n. a.	0,86 [0,59; 1,26] p = n. a.

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert
Untersuchungen (SOC) – ALT erhöht (PT)					
STAMPEDE (M1)	17/335 (5,1)	n. a.	71/724 (9,8)	n. a.	1,13 [0,63; 2,02] p = n. a.
Untersuchungen (SOC) – AST erhöht (PT)					
STAMPEDE (M1)	3/335 (0,9)	n. a.	19/724 (2,6)	n. a.	0,60 [0,17; 2,15] p = n. a.
Untersuchungen (SOC) – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)					
STAMPEDE (M1)	10/335 (3,0)	n. a.	72/724 (9,9)	n. a.	0,55 [0,27; 1,09] p = n. a.
Untersuchungen (SOC) – Gewicht erhöht (PT)					
STAMPEDE (M1)	2/335 (0,6)	n. a.	29/724 (4,0)	n. a.	0,35 [0,08; 1,53] p = n. a.
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	60/335 (17,9)	n. a.	133/724 (18,4)	n. a.	2,98 [2,05; 4,34] p = n. a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Appetit vermindert (PT)					
STAMPEDE (M1)	24/335 (7,2)	n. a.	61/724 (8,4)	n. a.	2,43 [1,38; 4,28] p = n. a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypokalzämie (PT)					
STAMPEDE (M1)	14/335 (4,2)	n. a.	27/724 (3,7)	n. a.	2,59 [1,21; 5,54] p = n. a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypokaliämie (PT)					
STAMPEDE (M1)	5/335 (1,5)	n. a.	12/724 (1,7)	n. a.	11,69 [1,37; 100,07] p = n. a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	120/335 (35,8)	n. a.	493/724 (68,1)	6,18	0,88 [0,71; 1,08] p = n. a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Arthralgie (PT)					
STAMPEDE (M1)	32/335 (9,6)	n. a.	212/724 (29,3)	n. a.	0,71 [0,48; 1,05] p = n. a.

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Rückenschmerzen (PT)					
STAMPEDE (M1)	18/335 (5,4)	n. a.	110/724 (15,2)	n. a.	0,84 [0,49; 1,44] p = n. a.
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Knochenschmerzen (PT)					
STAMPEDE (M1)	60/335 (17,9)	n. a.	327/724 (45,2)	n. a.	0,73 [0,55; 0,98] p = n. a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)					
STAMPEDE (M1)	2/335 (0,6)	n. a.	27/724 (3,7)	n. a.	0,51 [0,11; 2,35] p = n. a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Myalgie (PT)					
STAMPEDE (M1)	28/335 (8,4)	n. a.	112/724 (15,5)	n. a.	1,20 [0,76; 1,89] p = n. a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Schmerz in einer Extremität (PT)					
STAMPEDE (M1)	9/335 (2,7)	n. a.	25/724 (3,5)	n. a.	3,29 [1,21; 8,98] p = n. a.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
STAMPEDE (M1)	113/335 (33,7)	n. a.	171/724 (23,6)	n. a.	3,50 [2,64; 4,63] p = n. a.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Schwindelgefühl (PT)					
STAMPEDE (M1)	24/335 (7,2)	n. a.	78/724 (10,8)	n. a.	2,19 [1,26; 3,80] p = n. a.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)					
STAMPEDE (M1)	26/335 (7,8)	n. a.	3/724 (0,4)	n. a.	49,15 [9,07; 266,45] p = n. a.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Kopfschmerz (PT)					
STAMPEDE (M1)	30/335 (9,0)	n. a.	80/724 (11,0)	n. a.	1,54 [0,97; 2,44] p = n. a.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere Neuropathie (PT)					
STAMPEDE (M1)	51/335 (15,2)	n. a.	9/724 (1,2)	n. a.	24,42 [10,05; 59,31] p = n. a.

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Parästhesie (PT)					
STAMPEDE (M1)	4/335 (1,2)	n. a.	5/724 (0,7)	n. a.	4,71 [0,86; 25,71] p = n. a.
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	74/335 (22,1)	n. a.	209/724 (28,9)	n. a.	1,42 [1,07; 1,89] p = n. a.
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Angst (PT)					
STAMPEDE (M1)	6/335 (1,8)	n. a.	35/724 (4,8)	n. a.	0,83 [0,33; 2,10] p = n. a.
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Depressive Verstimmung (PT)					
STAMPEDE (M1)	4/335 (1,2)	n. a.	16/724 (2,2)	n. a.	1,11 [0,34; 3,62] p = n. a.
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Depression (PT)					
STAMPEDE (M1)	8/335 (2,4)	n. a.	44/724 (6,1)	n. a.	1,12 [0,48; 2,59] p = n. a.
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Schlaflosigkeit (PT)					
STAMPEDE (M1)	61/335 (18,2)	n. a.	153/724 (21,1)	n. a.	1,53 [1,11; 2,11] p = n. a.
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC)					
STAMPEDE (M1)	76/335 (22,7)	n. a.	340/724 (47,0)	35,88	0,82 [0,63; 1,06] p = n. a.
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC) – Chronische Nierenerkrankung (PT)					
STAMPEDE (M1)	9/335 (2,7)	n. a.	59/724 (8,1)	n. a.	0,83 [0,39; 1,78] p = n. a.
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC) – Hämaturie (PT)					
STAMPEDE (M1)	1/335 (0,3)	n. a.	26/724 (3,6)	n. a.	0,41 [0,05; 3,40] p = n. a.
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC) – Pollakisurie (PT)					
STAMPEDE (M1)	68/335 (20,3)	n. a.	303/724 (41,9)	52,76	0,80 [0,61; 1,05] p = n. a.

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)					
STAMPEDE (M1)	87/335 (26,0)	n. a.	337/724 (46,5)	29,96	0,79 [0,61; 1,00] p = n. a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) – Erektionsstörung (PT)					
STAMPEDE (M1)	86/335 (25,7)	n. a.	322/724 (44,5)	48,72	0,81 [0,63; 1,04] p = n. a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) – Gynäkomastie (PT)					
STAMPEDE (M1)	1/335 (0,3)	n. a.	40/724 (5,5)	n. a.	0,19 [0,03; 1,47] p = n. a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
STAMPEDE (M1)	70/335 (20,9)	n. a.	148/724 (20,4)	n. a.	2,37 [1,71; 3,28] p = n. a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Husten (PT)					
STAMPEDE (M1)	27/335 (8,1)	n. a.	71/724 (9,8)	n. a.	1,94 [1,17; 3,23] p = n. a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Dyspnö (PT)					
STAMPEDE (M1)	43/335 (12,8)	n. a.	84/724 (11,6)	n. a.	2,79 [1,80; 4,32] p = n. a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Allergische Rhinitis (PT)					
STAMPEDE (M1)	9/335 (2,7)	n. a.	32/724 (4,4)	n. a.	1,46 [0,64; 3,37] p = n. a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
STAMPEDE (M1)	148/335 (44,2)	4,86	137/724 (18,9)	n. a.	5,77 [4,36; 7,63] p = n. a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Trockene Haut (PT)					
STAMPEDE (M1)	24/335 (7,2)	n. a.	30/724 (4,1)	n. a.	4,46 [2,27; 8,78] p = n. a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Pruritis (PT)					
STAMPEDE (M1)	1/335 (0,3)	n. a.	26/724 (3,6)	n. a.	0,17 [0,02; 1,34] p = n. a.

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Ausschlag makulo–papulös (PT)					
STAMPEDE (M1)	25/335 (7,5)	n. a.	69/724 (9,5)	n. a.	1,90 [1,12; 3,21] p = n. a.
Gefäßerkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	184/335 (54,9)	3,45	557/724 (76,9)	2,76	0,92 [0,77; 1,09] p = n. a.
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzewallung (PT)					
STAMPEDE (M1)	180/335 (53,7)	3,48	553/724 (76,4)	2,79	0,90 [0,76; 1,07] p = n. a.
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hypertonie (PT)					
STAMPEDE (M1)	2/335 (0,6)	n. a.	43/724 (5,9)	n. a.	0,46 [0,10; 2,07] p = n. a.

Quellen: (105)

a: medianes *Follow–up*: 76,35/78,23 Monate (Interventios-/Kontrollarm); Datenschnitt: 13.07.2018 (Studie STAMPEDE; M1)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartate-Aminotransferase; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. a.: Nicht ausgewiesen; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

Innerhalb der systematischen Auswertung der UE nach SOC und PT in der Studie STAMPEDE (M1) konnten insgesamt 44 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Von diesen erwies sich lediglich das PT – Knochenschmerzen in der SOC – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (HR = 0,73 (95 %-KI [0,55; 0,98])) als statistisch signifikant zugunsten von Docetaxel + ADT.

Die statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Docetaxel + ADT konnten unter anderem nicht nur auf Ebene der jeweiligen SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (HR = 3,86 (95 %-KI [2,99; 4,99])), „Herzerkrankungen (SOC)“ (HR = 2,64 (95 %-KI [1,49; 4,66])), „Augenerkrankungen (SOC)“ (HR = 4,64 (95 %-KI [2,71; 7,95])), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ (HR = 5,43 (95 %-KI [4,41; 6,70])), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ (HR = 3,41 (95 %-KI [2,83; 4,10])), Erkrankungen des Immunsystems (SOC)“ (HR = 4,13 (95 %-KI [2,27; 7,54])), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (HR = 2,82 (95 %-KI [1,92; 4,13])), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

(SOC)“ (HR = 9,61 (95 %-KI [1,03; 89,19])), „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC)“ (HR = 2,98 (95 %-KI [2,05; 4,34])), „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (HR = 3,50 (95 %-KI [2,64; 4,63])), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (HR = 5,77 (95 %-KI [4,36; 7,63])), „Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“ (HR = 1,42 (95 %-KI [1,07; 1,89])) sowie “Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (HR = 2,37 (95 %-KI [1,71; 3,28])) beobachtet werden, sondern zeigten sich auch für einzelne dazugehörige PTs.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Da in den indirekten Vergleich jeweils nur eine Studie der Intervention Enzalutamid (ARCHES) und der ZVT Docetaxel (STAMPEDE [M1]) eingeflossen ist, konnte keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-246: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)				
ARCHES	0,92 [0,57; 1,49] p = 0,7386	STAMPEDE (M1)	3,86 [2,99; 4,99] p < 0,0001	0,24 [0,14, 0,41] p < 0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)				
ARCHES	0,87 [0,50; 1,51] p = 0,6270	STAMPEDE (M1)	2,58 [1,93; 3,45] p < 0,0001	0,34 [0,18; 0,63] p = 0,0007
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)				
ARCHES	1,19 [0,07; 19,09] p = 0,9029	STAMPEDE (M1)	14,03 [7,28; 27,05] p < 0,0001	0,08 [0,00; 1,47] p = 0,0896
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Thrombozytopenie (PT)				
ARCHES	0,90 [0,13; 6,44] p = 0,9188	STAMPEDE (M1)	3,02 [1,19; 7,68] p = 0,0200	0,30 [0,03; 2,63] p = 0,2799
Herzerkrankungen (SOC)				
ARCHES	1,15 [0,65; 2,05] p = 0,6371	STAMPEDE (M1)	2,64 [1,49; 4,66] p = 0,0009	0,44 [0,19; 0,98] p = 0,0440
Augenerkrankungen (SOC)				
ARCHES	0,96 [0,52; 1,79] p = 0,9024	STAMPEDE (M1)	4,64 [2,71; 7,95] p < 0,0001	0,21 [0,09; 0,47] p = 0,0002
Augenerkrankungen (SOC) – Katarakt (PT)				
ARCHES	0,83 [0,28; 2,48] p = 0,7418	STAMPEDE (M1)	0,56 [0,06; 5,05] p = 0,6206	1,49 [0,13; 17,59] p = 0,7657
Augenerkrankungen (SOC) – Verschwommenes Sehen (PT)				
ARCHES	1,44 [0,24; 8,65] p = 0,6867	STAMPEDE (M1)	2,66 [1,30; 5,45] p = 0,0075	0,54 [0,08; 3,73] p = 0,5452
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				
ARCHES	1,00 [0,78; 1,27] p = 0,9793	STAMPEDE (M1)	5,43 [4,41; 6,70] p < 0,0001	0,18 [0,13; 0,25] p < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Bauch aufgetrieben (PT)				
ARCHES	1,74 [0,58; 5,20] p = 0,3154	STAMPEDE (M1)	3,40 [0,58; 20,01] p = 0,1764	0,51 [0,06; 4,11] p = 0,5393

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT		Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Abdominalschmerz (PT)				
ARCHES	0,53 [0,21; 1,35] p = 0,1769	STAMPEDE (M1)	2,40 [1,48; 3,89] p = 0,0004	0,22 [0,08; 0,63] p = 0,0050
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Obstipation (PT)				
ARCHES	0,90 [0,53; 1,54] p = 0,7052	STAMPEDE (M1)	3,85 [2,74; 5,40] p < 0,0001	0,23 [0,12; 0,44] p < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Diarrhö (PT)				
ARCHES	0,86 [0,52; 1,42] p = 0,5685	STAMPEDE (M1)	11,98 [7,76; 18,48] p < 0,0001	0,07 [0,04; 0,14] p < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Dyspepsie (PT)				
ARCHES	0,90 [0,34; 2,41] p = 0,8380	STAMPEDE (M1)	4,29 [2,75; 6,71] p < 0,0001	0,21 [0,07; 0,62] p = 0,0047
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Flatulenz (PT)				
ARCHES	0,31 [0,06; 1,54] p = 0,1303	STAMPEDE (M1)	1,31 [0,77; 2,23] p = 0,3244	0,24 [0,04; 1,28] p = 0,0943
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Übelkeit (PT)				
ARCHES	1,11 [0,67; 1,84] p = 0,6753	STAMPEDE (M1)	6,25 [4,08; 9,56] p < 0,0001	0,18 [0,09; 0,34] p < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)				
ARCHES	1,21 [0,97; 1,50] p =0,0910	STAMPEDE (M1)	3,41 [2,83; 4,10] p < 0,0001	0,35 [0,27; 0,47] p < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)				
ARCHES	1,31 [0,98; 1,76] p = 0,0698	STAMPEDE (M1)	3,62 [2,99; 4,38] p < 0,0001	0,36 [0,26; 0,51] p < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Ödem (PT)				
ARCHES	0,58 [0,10; 3,48] p = 0,5469	STAMPEDE (M1)	2,35 [1,49; 3,70] p = 0,0003	0,25 [0,04; 1,57] p = 0,1384
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fieber (PT)				
ARCHES	1,10 [0,44; 2,71] p = 0,8410	STAMPEDE (M1)	9,04 [3,66; 22,30] p < 0,0001	0,12 [0,03; 0,44] p = 0,0013
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)				
ARCHES	1,16 [0,35; 3,83] p = 0,8027	STAMPEDE (M1)	4,13 [2,27; 7,54] p < 0,0001	0,28 [0,07; 1,07] p = 0,0623

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT		Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
ARCHES	0,85 [0,66; 1,10] p = 0,2108	STAMPEDE (M1)	2,82 [1,92; 4,13] p < 0,0001	0,30 [0,19; 0,48] p < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Infektion der unteren Atemwege (PT)				
ARCHES	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1098	STAMPEDE (M1)	18,81 [2,35; 150,44] p = n. a.	n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Pneumonie (PT)				
ARCHES	0,40 [0,14; 1,15] p = 0,0772	STAMPEDE (M1)	9,27 [1,04; 82,95] p = 0,0459	0,04 [0,00; 0,49] p = 0,0111
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Sinusitis (PT)				
ARCHES	4,45 [0,52; 38,14] p = 0,1354	STAMPEDE (M1)	1,47 [0,53; 4,07] p = 0,4679	3,03 [0,28; 32,64] p = 0,3669
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Infektionen der oberen Atemwege (PT)				
ARCHES	0,64 [0,20; 2,03] p = 0,4470	STAMPEDE (M1)	2,75 [1,65; 4,60] p = 0,0001	0,23 [0,07; 0,82] p = 0,0233
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Harnwegsinfektion (PT)				
ARCHES	0,76 [0,31; 1,84] p = 0,5400	STAMPEDE (M1)	0,48 [0,10; 2,22] p = 0,3592	1,58 [0,27; 9,42] p = 0,6267
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)				
ARCHES	1,05 [0,75; 1,48] p = 0,7586	STAMPEDE (M1)	9,61 [1,03; 89,19] p = 0,0464	0,11 [0,01; 1,05] p = 0,0546
Untersuchungen (SOC)				
ARCHES	0,93 [0,70; 1,22] p = 0,5984	STAMPEDE (M1)	0,86 [0,59; 1,26] p = 0,4443	1,08 [0,67; 1,73] p = 0,7627
Untersuchungen (SOC) – ALT erhöht (PT)				
ARCHES	0,62 [0,30; 1,29] p = 0,1966	STAMPEDE (M1)	1,13 [0,63; 2,02] p = 0,6941	0,55 [0,22; 1,40] p = 0,2105
Untersuchungen (SOC) – AST erhöht (PT)				
ARCHES	0,48 [0,21; 1,08] p = 0,0696	STAMPEDE (M1)	0,60 [0,17; 2,15] p = 0,4383	0,80 [0,18; 3,60] p = 0,7828
Untersuchungen (SOC) – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)				
ARCHES	0,64 [0,29; 1,43] p = 0,2762	STAMPEDE (M1)	0,55 [0,27; 1,09] p = 0,0928	1,17 [0,40; 3,38] p = 0,7877

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT		Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Untersuchungen (SOC) – Gewicht erhöht (PT)				
ARCHES	0,74 [0,47; 1,18] p = 0,2010	STAMPEDE (M1)	0,35 [0,08; 1,53] p = 0,1638	2,12 [0,45; 9,94] p = 0,3464
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)				
ARCHES	1,00 [0,70; 1,45] p = 0,9849	STAMPEDE (M1)	2,98 [2,05; 4,34] p < 0,0001	0,34 [0,20; 0,57] p < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Appetit vermindert (PT)				
ARCHES	1,66 [0,88; 3,13] p = 0,1162	STAMPEDE (M1)	2,43 [1,38; 4,28] p = 0,0022	0,68 [0,29; 1,60] p = 0,3857
Stoffwechsel– und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypokalzämie (PT)				
ARCHES	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1479	STAMPEDE (M1)	2,59 [1,21; 5,54] p = n. a.	n. b.
Stoffwechsel– und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypokaliämie (PT)				
ARCHES	0,36 [0,07; 1,88] p = 0,2078	STAMPEDE (M1)	11,69 [1,37; 100,07] p = 0,0245	0,03 [0,00; 0,46] p = 0,0118
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)				
ARCHES	0,97 [0,79; 1,19] p = 0,7711	STAMPEDE (M1)	0,88 [0,71; 1,08] p = 0,2345	1,10 [0,82, 1,48] p = 0,5215
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Arthralgie (PT)				
ARCHES	1,10 [0,76; 1,57] p = 0,6205	STAMPEDE (M1)	0,71 [0,48; 1,05] p = 0,0860	1,54 [0,91, 2,63] p = 0,1103
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Rückenschmerzen (PT)				
ARCHES	0,67 [0,45; 0,99] p = 0,0443	STAMPEDE (M1)	0,84 [0,49; 1,44] p = 0,5370	0,79 [0,41, 1,55] p = 0,5081
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Knochenschmerzen (PT)				
ARCHES	0,76 [0,43; 1,36] p = 0,3570	STAMPEDE (M1)	0,73 [0,55; 0,98] p = 0,0324	1,05 [0,55, 1,99] p = 0,9008
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)				
ARCHES	1,49 [0,87; 2,54] p = 0,1422	STAMPEDE (M1)	0,51 [0,11; 2,35] p = 0,3956	2,92 [0,58, 14,77] p = 0,1967
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Myalgie (PT)				
ARCHES	1,40 [0,63; 3,12] p = 0,4086	STAMPEDE (M1)	1,20 [0,76; 1,89] p = 0,4411	1,17 [0,46, 2,93] p = 0,7561

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT		Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Schmerz in einer Extremität (PT)				
ARCHES	0,78 [0,41; 1,46] p = 0,4371	STAMPEDE (M1)	3,29 [1,21; 8,98] p = 0,0197	0,24 [0,07, 0,77] p = 0,0170
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)				
ARCHES	1,28 [0,98; 1,67] p = 0,0678	STAMPEDE (M1)	3,50 [2,64; 4,63] p < 0,0001	0,37 [0,25, 0,54] p < 0,0001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Schwindelgefühl (PT)				
ARCHES	1,33 [0,74; 2,40] p = 0,3371	STAMPEDE (M1)	2,19 [1,26; 3,80] p = 0,0054	0,61 [0,27, 1,36] p = 0,2298
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)				
ARCHES	6,37 [0,76; 53,06] p = 0,0495	STAMPEDE (M1)	49,15 [9,07; 266,45] p < 0,0001	0,13 [0,01; 1,95] p = 0,1399
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Kopfschmerz (PT)				
ARCHES	1,26 [0,68; 2,33] p = 0,4553	STAMPEDE (M1)	1,54 [0,97; 2,44] p = 0,0661	0,82 [0,38, 1,76] p = 0,6231
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere Neuropathie (PT)				
ARCHES	0,98 [0,24; 3,94] p = 0,9802	STAMPEDE (M1)	24,42 [10,05; 59,31] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,21] p = 0,0001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Parästhesie (PT)				
ARCHES	1,94 [0,72; 5,18] p = 0,1794	STAMPEDE (M1)	4,71 [0,86; 25,71] p = 0,0734	0,41 [0,06, 2,93] p = 0,3815
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)				
ARCHES	1,03 [0,68; 1,55] p = 0,8932	STAMPEDE (M1)	1,42 [1,07; 1,89] p = 0,0156	0,72 [0,44, 1,19] p = 0,2083
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Angst (PT)				
ARCHES	1,27 [0,48; 3,34] p = 0,6279	STAMPEDE (M1)	0,83 [0,33; 2,10] p = 0,7062	1,53 [0,40, 5,84] p = 0,5449
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Depressive Verstimmung (PT)				
ARCHES	0,46 [0,04; 5,14] p = 0,5221	STAMPEDE (M1)	1,11 [0,34; 3,62] p = 0,8724	0,42 [0,03; 6,10] p = 0,5351
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Depression (PT)				
ARCHES	1,00 [0,27; 3,80] p = 0,9944	STAMPEDE (M1)	1,12 [0,48; 2,59] p = 0,8042	0,90 [0,19; 4,33] p = 0,9008

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT		Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) – Schlaflosigkeit (PT)				
ARCHES	0,95 [0,51; 1,77] p = 0,8764	STAMPEDE (M1)	1,53 [1,11; 2,11] p = 0,0094	0,62 [0,31, 1,25] p = 0,1843
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC)				
ARCHES	0,66 [0,47; 0,92] p = 0,0134	STAMPEDE (M1)	0,82 [0,63; 1,06] p = 0,1351	0,80 [0,52; 1,22] p = 0,3099
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC) – Chronische Nierenerkrankung (PT)				
ARCHES	0,48 [0,04; 5,30] p = 0,5406	STAMPEDE (M1)	0,83 [0,39; 1,78] p = 0,6432	0,58 [0,05; 7,18] p = 0,6836
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC) – Hämaturie (PT)				
ARCHES	1,03 [0,50; 2,12] p = 0,9265	STAMPEDE (M1)	0,41 [0,05; 3,40] p = 0,4151	2,52 [0,27; 23,44] p = 0,4236
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC) – Pollakisurie (PT)				
ARCHES	1,22 [0,51; 2,90] p = 0,6520	STAMPEDE (M1)	0,80 [0,61; 1,05] p = 0,1071	1,53 [0,62; 3,78] p = 0,3681
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)				
ARCHES	1,47 [0,92; 2,33] p = 0,1046	STAMPEDE (M1)	0,79 [0,61; 1,00] p = 0,0612	1,85 [1,10; 3,14] p = 0,0211
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) – Erektionsstörung (PT)				
ARCHES	2,42 [0,64; 9,13] p = 0,1789	STAMPEDE (M1)	0,81 [0,63; 1,04] p = 0,0991	2,98 [0,77; 11,54] p = 0,1129
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) – Gynäkomastie (PT)				
ARCHES	2,37 [1,00; 5,64] p = 0,0445	STAMPEDE (M1)	0,19 [0,03; 1,47] p = 0,0941	12,47 [1,48; 105,03] p = 0,0201
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)				
ARCHES	0,96 [0,65; 1,41] p = 0,8292	STAMPEDE (M1)	2,37 [1,71; 3,28] p < 0,0001	0,40 [0,24; 0,67] p = 0,0005
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Husten (PT)				
ARCHES	0,76 [0,36; 1,58] p = 0,4550	STAMPEDE (M1)	1,94 [1,17; 3,23] p = 0,0105	0,39 [0,16; 0,95] p = 0,0386
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Dyspnö (PT)				
ARCHES	0,65 [0,28; 1,52] p = 0,3182	STAMPEDE (M1)	2,79 [1,80; 4,32] p < 0,0001	0,23 [0,09; 0,61] p = 0,0029

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT		Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Allergische Rhinitis (PT)				
ARCHES	> 100 [0,00; n. e.] p = 0,0359	STAMPEDE (M1)	1,46 [0,64; 3,37] p = n. a.	n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)				
ARCHES	1,27 [0,88; 1,81] p = 0,1962	STAMPEDE (M1)	5,77 [4,36; 7,63] p < 0,0001	0,22 [0,14; 0,35] p < 0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Trockene Haut (PT)				
ARCHES	0,96 [0,34; 2,74] p = 0,9362	STAMPEDE (M1)	4,46 [2,27; 8,78] p < 0,0001	0,21 [0,06; 0,75] p = 0,0157
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Pruritis (PT)				
ARCHES	1,21 [0,52; 2,81] p = 0,6563	STAMPEDE (M1)	0,17 [0,02; 1,34] p = 0,0983	7,12 [0,74; 68,50] p = 0,0890
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Ausschlag makulo-papulös (PT)				
ARCHES	1,17 [0,07; 18,78] p = 0,9113	STAMPEDE (M1)	1,90 [1,12; 3,21] p = 0,0168	0,62 [0,04, 10,39] p = 0,7498
Gefäßerkrankungen (SOC)				
ARCHES	1,37 [1,10; 1,71] p = 0,0043	STAMPEDE (M1)	0,92 [0,77; 1,09] p = 0,3527	1,49 [1,13, 1,97] p = 0,0049
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzewallung (PT)				
ARCHES	1,32 [1,03; 1,70] p = 0,0255	STAMPEDE (M1)	0,90 [0,76; 1,07] p = 0,2295	1,47 [1,09, 1,99] p = 0,0117
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hypertonie (PT)				
ARCHES	1,32 [0,83; 2,11] p = 0,2386	STAMPEDE (M1)	0,46 [0,10; 2,07] p = 0,3198	2,88 [0,59, 14,05] p = 0,1926

Quelle: (132, 134)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigt mit 26 Ereignissen versus 4 Ereignissen überwiegend statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid im Vergleich zur ZVT Docetaxel hinsichtlich der UE nach SOC und PT.

Die statistisch signifikanten Vorteile konnten nicht nur auf Ebene der jeweiligen SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (HR = 0,24 (95 %-KI [0,14; 0,41]), p < 0,0001), „Herzerkrankungen (SOC)“ (HR = 0,44 (95 %-KI [0,19; 0,98]), p = 0,0440), „Augenerkrankungen (SOC)“ (HR = 0,21 (95 %-KI [0,09; 0,47]), p = 0,0002), „Erkrankungen

des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ (HR = 0,18 (95 %-KI [0,13; 0,25]), p < 0,0001), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ (HR = 0,35 (95 %-KI [0,27; 0,47]), p < 0,0001), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (HR = 0,30 (95 %-KI [0,19; 0,48]), p < 0,0001), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ (HR = 0,34 (95 %-KI [0,20; 0,57]), p < 0,0001), „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (HR = 0,37 (95 %-KI [0,25; 0,54]), p < 0,0001), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (HR = 0,40 (95 %-KI [0,24; 0,67]), p = 0,0005) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (HR = 0,22 (95 %-KI [0,14; 0,35]), p < 0,0001) beobachtet werden, sondern zeigten sich auch für einzelne dazugehörige PTs.

Für die PTs zeigten sich unter anderem ausgeprägte Effekte hinsichtlich einer „Anämie (PT)“ (HR = 0,34 (95 %-KI [0,18; 0,63]), p = 0,0007), „Obstipation (PT)“ (HR = 0,23 (95 %-KI [0,12; 0,44]), p < 0,0001), „Diarrhö (PT)“ (HR = 0,07 (95 %-KI [0,04; 0,14]), p < 0,0001), „Übelkeit (PT)“ (HR = 0,18 (95 %-KI [0,09; 0,34]), p < 0,0001), „Fatigue (PT)“ (HR = 0,36 (95 %-KI [0,26; 0,51]), p < 0,0001), „Fieber (PT)“ (HR = 0,12 (95 %-KI [0,03; 0,44]), p = 0,0013), sowie „Periphere Neuropathie (PT)“ (HR = 0,04 (95 %-KI [0,01; 0,21]), p = 0,0001).

Für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ (HR = 1,85 (95 %-KI [1,10; 3,14]), p = 0211) und dem zugehörigen PT „Gynäkomastie“ (HR = 12,47 (95 %-KI [1,48; 105,03]), p = 0,0201) sowie der SOC Gefäßerkrankungen (HR = 1,49 (95 %-KI [1,13; 1,97]), p = 0,0049) und dem zugehörigen PT „Hitzewallung“ (HR = 1,47 (95 %-KI [1,09; 1,99]), p = 0,0117) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Enzalutamid + ADT.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Vergleicht man die Ergebnisse aus direkter (Studie ENZAMET) und indirekter Evidenz unter Berücksichtigung der Studien ARCHES und STAMPEDE [M1]), so sind diese als überwiegend konsistent zu beurteilen. Innerhalb der Vergleiche zeigten sich überwiegend statistisch signifikante Vorteile unter Enzalutamid gegenüber der ZVT Docetaxel.

4.3.2.1.3.1.4.3 Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-247: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT
1	ARCHES	●		●
1	STAMPEDE (M1)		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

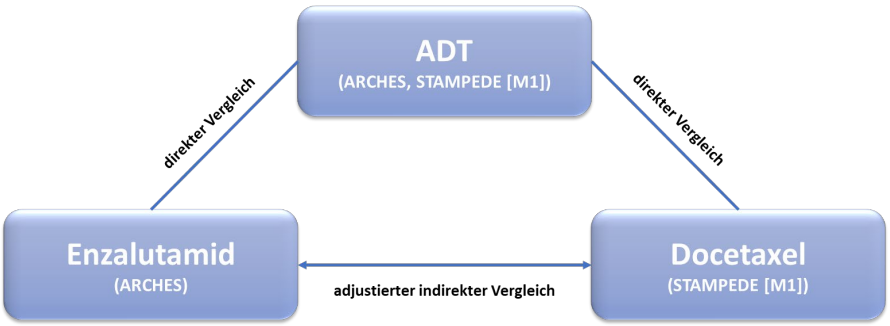


Abbildung 157: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

Zur Bewertung des Endpunktes „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studie ARCHES sowie der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1-Patienten des Studienarmes A und C) unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT erfolgt.

Tabelle 4-248: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurden nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) 21.0 kodiert und wie folgt selektiert: • Schwere UE, 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. Im nachfolgenden werden lediglich diejenigen SOC und PT dargestellt, welche die Inzidenzschwelle erreichten oder für die die Inzidenzschwelle in der Studie STAMPEDE (M1) erreicht wurde. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
STAMPEDE (M1)	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die unerwünschten Ereignisse in der Studie STAMPEDE wurden anhand der *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 3.0 berichtet. Um eine Vergleichbarkeit zu schaffen, erfolgte im Rahmen des mHSPC-Dossiers zu Apalutamid eine Transformation der UE nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) zur CTCAE Klassifizierung Version 4.03, welche auch in den Studien ARCHES und ENZAMET verwendet wurde. Nähere Angaben befinden sich hierzu im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1. Die individuellen UE für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurden wie folgt selektiert: • Schwere UE, 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. Im nachfolgenden werden lediglich diejenigen SOC und PT dargestellt, welche die Inzidenzschwelle erreichten oder für die die Inzidenzschwelle in der Studie ARCHES erreicht wurde. Das *Hazard Ratio* sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Zu den Stratifizierungsfaktoren gehörten das Randomisierungs-Zentrum, das Alter bei Randomisierung (< 70 vs. ≥ 70 Jahre), das Vorhandensein von Metastasen (ja vs. nein), eine geplante Strahlentherapie (ja vs. nein), Lymphknotenbefall (negativ vs. intermediär vs. positiv), der WHO *Performance Status* (0 vs. ≥ 1), die geplante ADT und eine Langzeitanwendung von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Anthirheumatika (ja vs. nein).

Studie	Operationalisierung
	Für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)	

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 4-249: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde anhand der modifizierten *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie STAMPEDE (M1)

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde anhand aller metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde daher trotz des *Open-Label*-Designs insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) 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.

Tabelle 4-250: 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 (Enzalutamid) – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
ARCHES	7/534 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/530 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,32; 2,58] p = 0,8493
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)					
ARCHES	1/534 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/530 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. e.] p = 0,3034
Herzerkrankungen (SOC)					
ARCHES	11/534 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/530 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,37; 1,99] p = 0,7239
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
ARCHES	14/534 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/530 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,57; 2,89] p = 0,5486
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
ARCHES	13/534 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/530 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,33; 1,38] p = 0,2815
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)					
ARCHES	5/534 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/530 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,23; 2,48] p = 0,6428

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert[b]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
ARCHES	10/534 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/530 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,31; 1,60] p = 0,3917
Untersuchungen (SOC)					
ARCHES	17/534 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/530 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,63; 2,67] p = 0,4850
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
ARCHES	6/534 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/530 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,18; 1,27] p = 0,1285
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
ARCHES	16/534 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/530 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,39; 1,47] p = 0,4147
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Knochenschmerzen (PT)					
ARCHES	4/534 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/530 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,25; 3,98] p = 0,9921
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
ARCHES	20/534 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/530 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,65; 2,54] p = 0,4759
Gefäßerkrankungen (SOC)					
ARCHES	25/534 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/530 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,65 [0,86; 3,18] p = 0,1303

Quellen: (130, 133)

Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018

a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch] und vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

In der Studie ARCHES konnte bei den schweren UE nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-H.

Tabelle 4-251: 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 (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Docetaxel + ADT**		**ADT**		**Docetaxel + ADT vs. ADT**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
STAMPEDE (M1)	59/335 (17,6)	n. a.	13/724 (1,8)	n. a.	35,77 [12,99; 98,50] p = n. a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)					
STAMPEDE (M1)	41/335 (12,2)	n. a.	5/724 (0,7)	n. a.	96,57 [13,28; 702,13] p = n. a.
Herzerkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	13/335 (3,9)	n. a.	26/724 (3,6)	n. a.	5,24 [1,98; 13,88] p = n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
STAMPEDE (M1)	9/335 (2,7)	n. a.	18/724 (2,5)	n. a.	6,37 [1,83; 22,19] p = n. a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
STAMPEDE (M1)	6/335 (1,8)	n. a.	16/724 (2,2)	n. a.	2,32 [0,77; 7,06] p = n. a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)					
STAMPEDE (M1)	2/335 (0,6)	n. a.	15/724 (2,1)	n. a.	0,97 [0,19; 4,95] p = n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	12/335 (3,6)	n. a.	10/724 (1,4)	n. a.	8,96 [2,58; 31,12] p = n. a.
Untersuchungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	5/335 (1,5)	n. a.	15/724 (2,1)	n. a.	1,02 [0,35; 2,94] p = n. a.

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert
Stoffwechsel– und Ernährungsstörungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	2/335 (0,6)	n. a.	7/724 (1,0)	n. a.	1,51 [0,25; 9,00] p = n. a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	3/335 (0,9)	n. a.	43/724 (5,9)	n. a.	0,31 [0,09; 1,03] p = n. a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Knochenschmerzen (PT)					
STAMPEDE (M1)	1/335 (0,3)	n. a.	32/724 (4,4)	n. a.	0,13 [0,02; 0,95] p = n. a.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
STAMPEDE (M1)	8/335 (2,4)	n. a.	13/724 (1,8)	n. a.	3,04 [1,05; 8,75] p = n. a.
Gefäßerkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	5/335 (1,5)	n. a.	27/724 (3,7)	n. a.	1,27 [0,43; 3,78] p = n. a.

Quellen: (105)

a: medianes *Follow–up*: 76,35/78,23 Monate (Interventios-/Kontrollarm); Datenschnitt: 13.07.2018 (Studie STAMPEDE; M1)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. a.: Nicht ausgewiesen; PT: *Preferred Terms*; SOC: *System Organ Class*

In der Studie STAMPEDE konnten in Bezug auf die schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT – mit Ausnahme des PT „Knochenschmerzen“ (HR = 0,13 (95 %-KI [0,02; 0,95]), p = n. a.) – ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Docetaxel + ADT gegenüber einer ADT beobachtet werden. Neben den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR = 35,77 (95 %-KI [12,99; 98,50])), „Herzerkrankungen“ (HR = 5,24 (95 %-KI [1,98; 13,88])), „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (HR = 6,37 (95 %-KI [1,83; 22,19])), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR = 8,96 (95 %-KI [2,58; 31,12])) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (HR = 3,04 (95 %-KI [1,05; 8,75])), waren zudem in manchen Fällen auch die zugehörigen PTs betroffen.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Da in den indirekten Vergleich jeweils nur eine Studie der Intervention Enzalutamid (ARCHES) und der ZVT Docetaxel (STAMPEDE [M1]) eingeflossen ist, konnte keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-252: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥3) Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)				
ARCHES	0,90 [0,32; 2,58] p = 0,8493	STAMPEDE (M1)	35,77 [12,99; 98,50] p < 0,0001	0,03 [0,01; 0,11] p < 0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)				
ARCHES	> 100 [0,00; n. e.] p = 0,3034	STAMPEDE (M1)	96,57 [13,28; 702,13] p < 0,0001	n. b.
Herzerkrankungen (SOC)				
ARCHES	0,86 [0,37; 1,99] p = 0,7239	STAMPEDE (M1)	5,24 [1,98; 13,88] p = 0,0009	0,16 [0,05; 0,59] p = 0,0058
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				
ARCHES	1,28 [0,57; 2,89] p = 0,5486	STAMPEDE (M1)	6,37 [1,83; 22,19] p = 0,0037	0,20 [0,05; 0,89] p = 0,0345
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)				
ARCHES	0,68 [0,33; 1,38] p = 0,2815	STAMPEDE (M1)	2,32 [0,77; 7,06] p = 0,1368	0,29 [0,08; 1,09] p = 0,0667
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)				
ARCHES	0,76 [0,23; 2,48] p = 0,6428	STAMPEDE (M1)	0,97 [0,19; 4,95] p = 0,9735	0,78 [0,10; 5,85] p = 0,8200
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
ARCHES	0,70 [0,31; 1,60] p = 0,3917	STAMPEDE (M1)	8,96 [2,58; 31,12] p = 0,0006	0,08 [0,02; 0,35] p = 0,0009
Untersuchungen (SOC)				
ARCHES	1,29 [0,63; 2,67] p = 0,4850	STAMPEDE (M1)	1,02 [0,35; 2,94] p = 0,9736	1,27 [0,35, 4,60] p = 0,7306
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)				
ARCHES	0,47 [0,18; 1,27] p = 0,1285	STAMPEDE (M1)	1,51 [0,25; 9,00] p = 0,6651	0,31 [0,04, 2,43] p = 0,2704

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT		Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)				
ARCHES	0,76 [0,39; 1,47] p = 0,4147	STAMPEDE (M1)	0,31 [0,09; 1,03] p = 0,0592	2,45 [0,61; 9,81] p = 0,2055
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Knochenschmerzen (PT)				
ARCHES	0,99 [0,25; 3,98] p = 0,9921	STAMPEDE (M1)	0,13 [0,02; 0,95] p = 0,0380	7,64 [0,71; 82,35] p = 0,0935
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)				
ARCHES	1,28 [0,65; 2,54] p = 0,4759	STAMPEDE (M1)	3,04 [1,05; 8,75] p = 0,0395	0,42 [0,12; 1,49] p = 0,1809
Gefäßerkrankungen (SOC)				
ARCHES	1,65 [0,86; 3,18] p = 0,1303	STAMPEDE (M1)	1,27 [0,43; 3,78] p = 0,6795	1,30 [0,37; 4,63] p = 0,6989

Quelle: (132, 134)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; PT: *Preferred Terms*; SOC: *System Organ Class*

Im adjustierten indirekten Vergleich der Studie ARCHES gegenüber der Studie STAMPEDE ergaben sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid + ADT auf Ebene der jeweiligen SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (HR = 0,03 (95 %-KI [0,01; 0,11]), p < 0,0001), „Herzerkrankungen (SOC)“ (HR = 0,16 (95 %-KI [0,05; 0,59]), p = 0,0058), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ (HR = 0,20 (95 %-KI [0,05; 0,89]), p = 0,0345) sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (HR = 0,08 (95 %-KI [0,02; 0,35]), p = 0,0009).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich sowie adjustierten indirekten Vergleich erweisen sich als konsistent. Sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich ergeben sich ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid.

4.3.2.1.3.1.4.4 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-253: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT + ggf NSAA
2	ARCHES	●		●
	ENZAMET	●		●
1	STAMPEDE (M1)		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

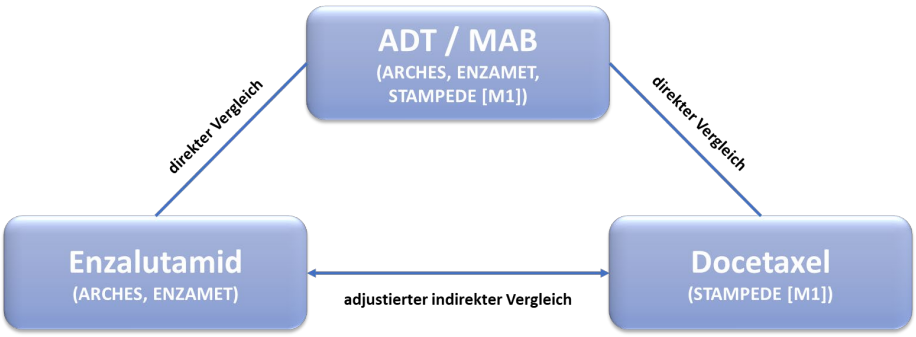


Abbildung 158: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

Zur Bewertung des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studie ARCHES und ENZAMET sowie der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1-Patienten des Studienarmes A und C) unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT + ggf. NSAA erfolgt.

Tabelle 4-254: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurden nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) 21.0 kodiert und wie folgt selektiert: • 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. Im nachfolgenden werden lediglich diejenigen SOC und PT dargestellt, welche die Inzidenzschwelle erreichten oder für die die Inzidenzschwelle in der Studie STAMPEDE (M1) erreicht wurde. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
ENZAMET	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die individuellen UE für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurden nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) 21.0 kodiert und wie folgt selektiert: • 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. Im nachfolgenden werden lediglich diejenigen SOC und PT dargestellt, welche die Inzidenzschwelle erreichten oder für die die Inzidenzschwelle in der Studie STAMPEDE (M1) erreicht wurde. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation eingenommen und keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
STAMPEDE (M1)	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die unerwünschten Ereignisse in der Studie STAMPEDE wurden anhand der *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 3.0 berichtet. Um eine Vergleichbarkeit zu schaffen, erfolgte im Rahmen des mHSPC-Dossiers zu

Studie	Operationalisierung
	Apalutamid eine Transformation der UE nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) zur CTCAE Klassifizierung Version 4.03, welche auch in den Studien ARCHES und ENZAMET verwendet wurde. Nähere Angaben befinden sich hierzu im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1. Die individuellen UE für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurden wie folgt selektiert: • 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. Im nachfolgenden werden lediglich diejenigen SOC und PT dargestellt, welche die Inzidenzschwelle erreichten oder für die die Inzidenzschwelle in der Studie ARCHES oder ENZAMET erreicht wurde. Das *Hazard Ratio* sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Zu den Stratifizierungsfaktoren gehörten das Randomisierungs-Zentrum, das Alter bei Randomisierung (< 70 vs. ≥ 70 Jahre), das Vorhandensein von Metastasen (ja vs. nein), eine geplante Strahlentherapie (ja vs. nein), Lymphknotenbefall (negativ vs. intermediär vs. positiv), der WHO *Performance Status* (0 vs. ≥ 1), die geplante ADT und eine Langzeitanwendung von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Anthirheumatika (ja vs. nein). Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)	

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 4-255: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde anhand der modifizierten *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie ENZAMET

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als gering angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse,

anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde anhand der modifizierten *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie STAMPEDE (M1)

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde anhand aller metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde daher trotz des *Open-Label*-Designs 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.

Tabelle 4-256: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**ADT + ggf. NSAA**		**Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[a,b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
ARCHES	5/534 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/530 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [0,38; 6,68] p = 0,5240
ENZAMET	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/323 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,04; 4,80] p = 0,4804
Meta-Analyse					1,13 [0,33; 3,88] p = 0,8477 I^2 = 0 %
Herzerkrankungen (SOC)					
ARCHES	13/534 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/530 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,40; 1,86] p = 0,7054
ENZAMET	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/323 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,44; 1,88] p = 0,8090
Meta-Analyse					0,89 [0,53; 1,51] p = 0,6639 I^2 = 0 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
ARCHES	15/534 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/530 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,66 [0,70; 3,94] p = 0,2411
ENZAMET	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/323 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,30; 1,84] p = 0,5124
Meta-Analyse					1,14 [0,61; 2,13] p = 0,6914 I^2 = 38 %

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		ADT + ggf. NSAA		Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a,b] [95 %-KI]; p-Wert[c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
ARCHES	6/534 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/530 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,67 [0,23; 1,93] p = 0,4505
ENZAMET	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/323 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,36 [1,04; 67,31] p = 0,0183
Meta-Analyse					1,12 [0,44; 2,89] p = 0,8132 I^2 = 78 %
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
ARCHES	10/534 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/530 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,25; 1,23] p = 0,1443
ENZAMET	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/323 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,34; 1,23] p = 0,1778
Meta-Analyse					0,61 [0,37; 1,00] p = 0,0517 I^2 = 0 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
ARCHES	11/534 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/530 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,31; 1,49] p = 0,3313
ENZAMET	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/323 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,67; 3,44] p = 0,3076
Meta-Analyse					1,00 [0,57; 1,77] p = 0,9889 I^2 = 49 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
ARCHES	6/534 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/530 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,20; 1,50] p = 0,2301
ENZAMET	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/323 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,52; 2,87] p = 0,6364
Meta-Analyse					0,88 [0,46; 1,68] p = 0,6915 I^2 = 32 %

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		ADT + ggf. NSAA		Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a,b] [95 %-KI]; p-Wert[c]
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
ARCHES	14/534 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/530 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,31; 1,26] p = 0,1857
ENZAMET	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/323 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,62; 3,19] p = 0,4146
Meta-Analyse					0,88 [0,52; 1,49] p = 0,6317 I^2 = 54 %

Quellen: (120, 130, 132, 135-137)

Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018

Studie ENZAMET: medianes *Follow-up*: 32,9 Monate; Datenschnitt: 28.02.2019

a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch] und vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], erwachsenen Komorbidität-Score [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SOC: *System Organ Class*

In den Studien ARCHES und ENZAMET ergaben sich für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ mit Ausnahme eines statistisch signifikanten Effektes zuungunsten von Enzalutamid + ADT in der Studie ENZAMET für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR = 8,36 (95 %-KI [1,04; 67,31]), p = 0,0183), keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen jeweils nicht erreicht.

Im Rahmen der Meta-Analysen zeigte sich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-I.

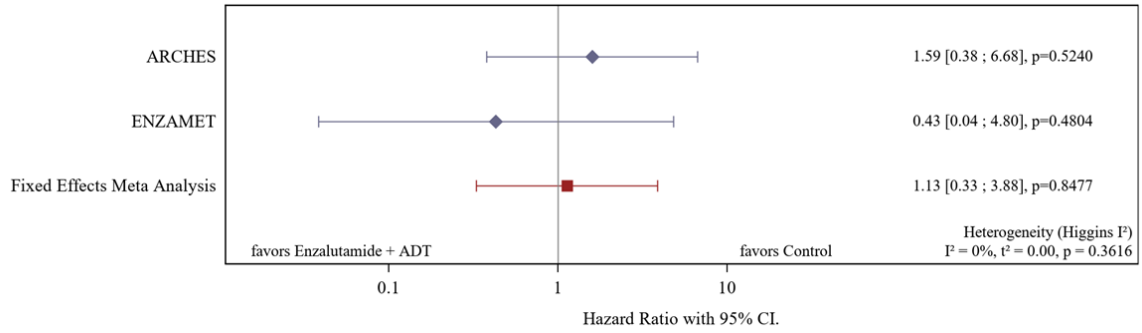


Abbildung 159: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (138)

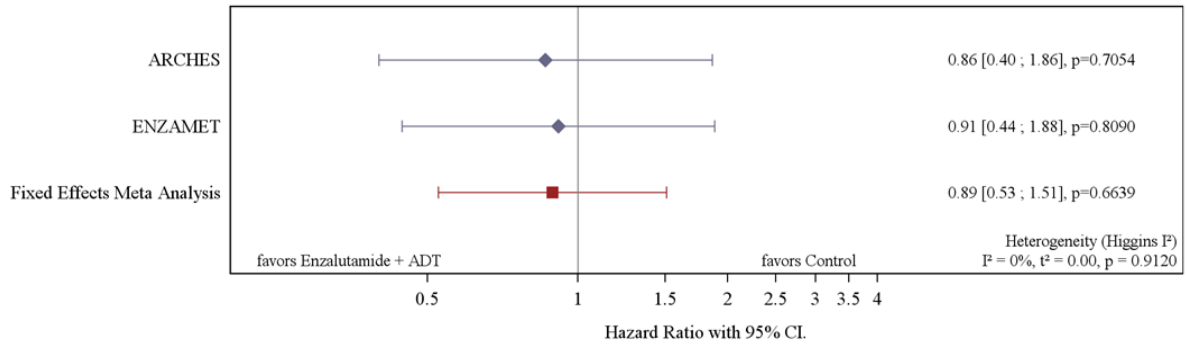


Abbildung 160: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Herzerkrankungen (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (121)

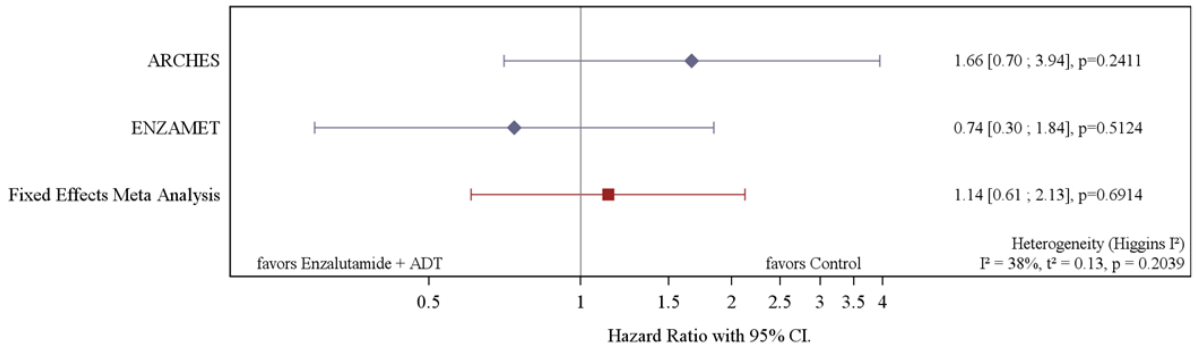


Abbildung 161: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (121)

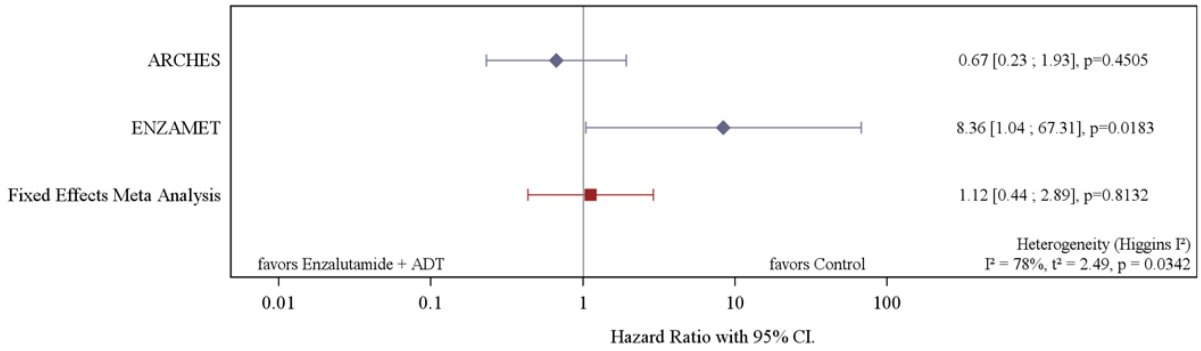


Abbildung 162: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (121)

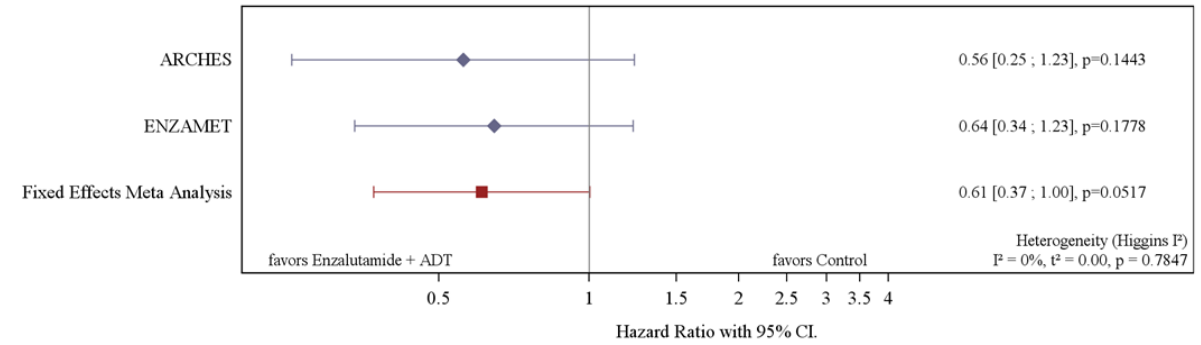


Abbildung 163: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (121)

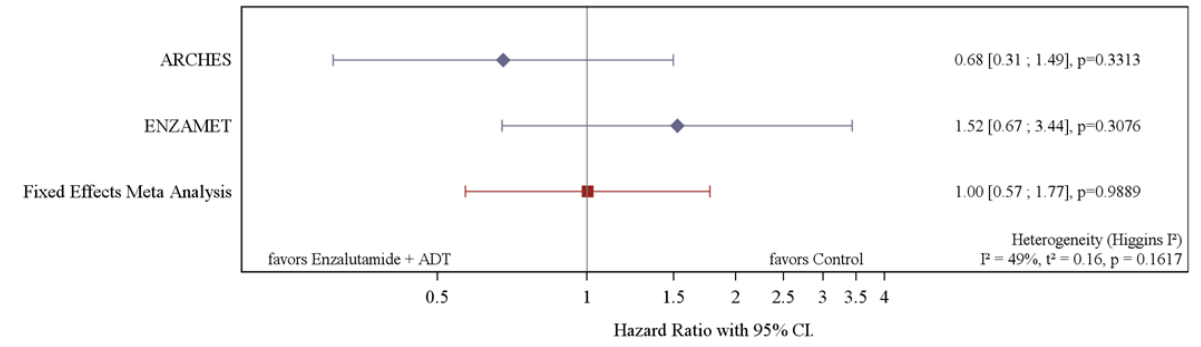


Abbildung 164: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (121)

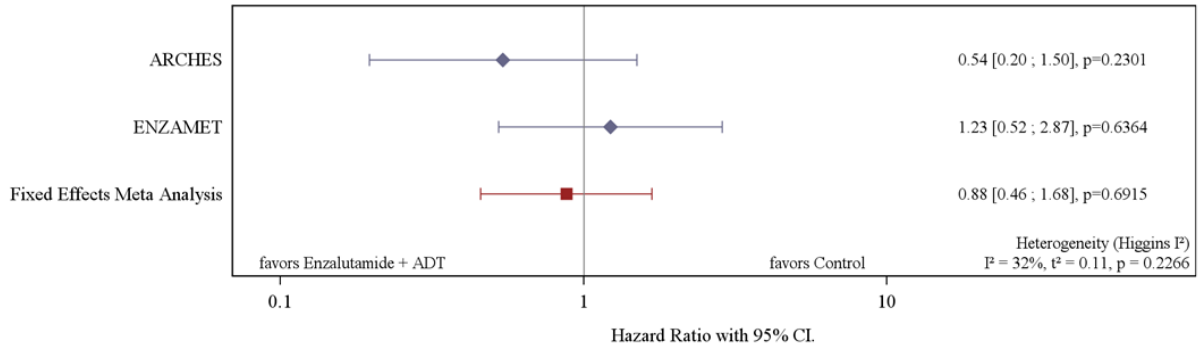


Abbildung 165: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (121)

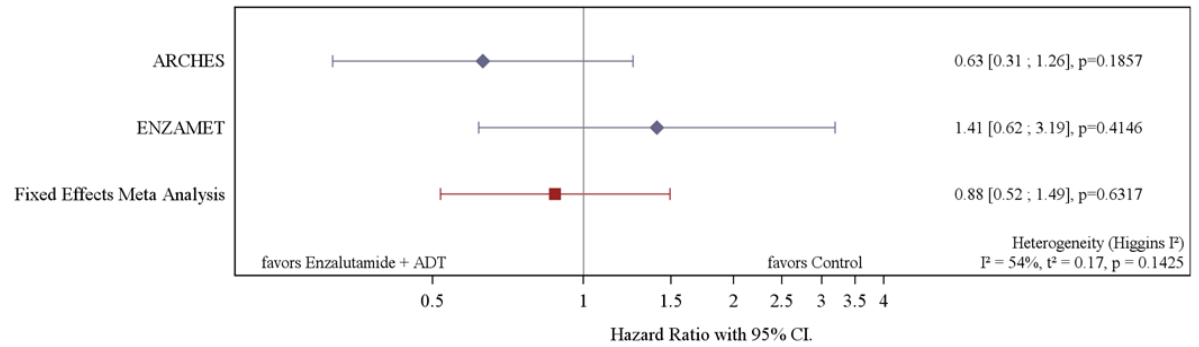


Abbildung 166: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (121)

Tabelle 4-257: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator, *Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Docetaxel + ADT**		**ADT**		**Docetaxel + ADT vs. ADT**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
STAMPEDE (M1)	37/335 (11,0)	n. a.	9/724 (1,2)	n. a.	28,75 [8,87; 93,27] p = n. a.
Herzerkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	23/335 (6,9)	n. a.	24/724 (3,3)	n. a.	7,93 [3,39; 18,54] p = n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
STAMPEDE (M1)	3/335 (0,9)	n. a.	7/724 (1,0)	n. a.	5,75 [0,73; 45,59] p = n. a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
STAMPEDE (M1)	10/335 (3,0)	n. a.	3/724 (0,4)	n. a.	22,74 [2,91; 177,62] p = n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	10/335 (3,0)	n. a.	8/724 (1,1)	n. a.	20,38 [3,13; 132,90] p = n. a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	1/335 (0,3)	n. a.	2/724 (0,3)	n. a.	4,40 [0,24; 81,12] p = n. a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
STAMPEDE (M1)	2/335 (0,6)	n. a.	3/724 (0,4)	n. a.	2,24 [0,32; 15,92] p = n. a.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
STAMPEDE (M1)	7/335 (2,1)	n. a.	13/724 (1,8)	n. a.	2,65 [0,89; 7,89] p = n. a.

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert
Quellen: (105) a: medianes *Follow-up*: 76,35/78,23 Monate (Interventios-/Kontrollarm); Datenschnitt: 13.07.2018 (Studie STAMPEDE; M1) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. a.: Nicht ausgewiesen; SOC: *System Organ Class*					

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) in der Studie STAMPEDE zeigen sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) (HR = 28,75 (95 %-KI [8,87; 93,27]))“, „Herzerkrankungen (SOC)“ (HR = 7,93 (95 %-KI [3,39; 18,54])), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ (HR = 22,74 (95 %-KI [2,91; 177,62])) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (HR = 20,38 (95 %-KI [3,13; 132,90])), ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Docetaxel + ADT.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Die Ergebnisse der Meta-Analysen zu den zwei Enzalutamid-Studien ARCHES und ENZAMET sind in der Tabelle 4-256 dieses Abschnittes detailliert dargestellt. Mit Ausnahme der SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (I^2 = 77,7 %) weisen die Meta-Analysen keine bzw. eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität auf.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-258: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	1,13 [0,33; 3,88] p = 0,8477	STAMPEDE (M1)	28,75 [8,87; 93,27] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,22] p = 0,0002
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) (ergänzende Darstellung)				
ARCHES	1,59 [0,38; 6,68] p = 0,5240	STAMPEDE (M1)	28,75 [8,87; 93,27] p < 0,0001	0,06 [0,01; 0,35] p = 0,0023
Herzerkrankungen (SOC)				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	0,89 [0,53; 1,51] p = 0,6639	STAMPEDE (M1)	7,93 [3,39; 18,54] p < 0,0001	0,11 [0,04; 0,31] p < 0,0001
Herzerkrankungen (SOC) (ergänzende Darstellung)				
ARCHES	0,86 [0,40; 1,86] p = 0,7054	STAMPEDE (M1)	7,93 [3,39; 18,54] p < 0,0001	0,11 [0,03; 0,34] p = 0,0002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	1,14 [0,61; 2,13] p = 0,6914	STAMPEDE (M1)	5,75 [0,73; 45,59] p = 0,0970	0,20 [0,02; 1,71] p = 0,1413
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (ergänzende Darstellung)				
ARCHES	1,66 [0,70; 3,94] p = 0,2411	STAMPEDE (M1)	5,75 [0,73; 45,59] p = 0,0970	0,29 [0,03; 2,72] p = 0,2815
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	1,12 [0,44; 2,89] p = 0,8132	STAMPEDE (M1)	22,74 [2,91; 177,62] p = 0,0029	0,05 [0,01; 0,47] p = 0,0091
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) (ergänzende Darstellung)				
ARCHES	0,67 [0,23; 1,93] p = 0,4505	STAMPEDE (M1)	22,74 [2,91; 177,62] p = 0,0029	0,03 [0,00; 0,30] p = 0,0028
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	0,61 [0,37; 1,00] p = 0,0517	STAMPEDE (M1)	20,38 [3,13; 132,90] p = 0,0017	0,03 [0,00; 0,21] p = 0,0004

Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (ergänzende Darstellung)				
ARCHES	0,56 [0,25; 1,23] p = 0,1443	STAMPEDE (M1)	20,38 [3,13; 132,90] p = 0,0017	0,03 [0,00; 0,21] p = 0,0006
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	1,00 [0,57; 1,77] p = 0,9889	STAMPEDE (M1)	4,40 [0,24; 81,12] p = 0,3234	0,23 [0,01; 4,43] p = 0,3340
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) (ergänzende Darstellung)				
ARCHES	0,68 [0,31; 1,49] p = 0,3313	STAMPEDE (M1)	4,40 [0,24; 81,12] p = 0,3234	0,15 [0,01; 3,14] p = 0,2262
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	0,88 [0,46; 1,68] p = 0,6915	STAMPEDE (M1)	2,24 [0,32; 15,92] p = 0,4263	0,39 [0,05; 3,07] p = 0,3783
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) (ergänzende Darstellung)				
ARCHES	0,54 [0,20; 1,50] p = 0,2301	STAMPEDE (M1)	2,24 [0,32; 15,92] p = 0,4263	0,24 [0,03; 2,19] p = 0,2083
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	0,88 [0,52; 1,49] p = 0,6317	STAMPEDE (M1)	2,65 [0,89; 7,89] p = 0,0796	0,33 [0,10; 1,11] p = 0,0740
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (ergänzende Darstellung)				
ARCHES	0,63 [0,31; 1,26] p = 0,1857	STAMPEDE (M1)	2,65 [0,89; 7,89] p = 0,0796	0,24 [0,07; 0,86] p = 0,0289

Quelle: (132)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SOC: *System Organ Class*

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigte ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid im Vergleich zur ZVT Docetaxel, welche für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (HR = 0,04 (95 %-KI [0,01; 0,22]), p = 0,0002), „Herzerkrankungen (SOC)“ (HR = 0,11 (95 %-KI [0,04; 0,31]), p < 0,0001), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ (HR = 0,05 (95 %-KI [0,01; 0,47]), p = 0,0091) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (HR = 0,03 (95 %-KI [0,00; 0,21]), p = 0,0004) beobachtet werden konnte.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Vergleicht man die Ergebnisse aus direkter (Studie ENZAMET) und indirekter Evidenz unter Berücksichtigung der Studien ARCHES, ENZAMET und STAMPEDE [M1]), so sind diese als konsistent zu beurteilen.

4.3.2.1.3.1.4.5 Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-259: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT
1	ARCHES	●		●
1	STAMPEDE (M1)		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

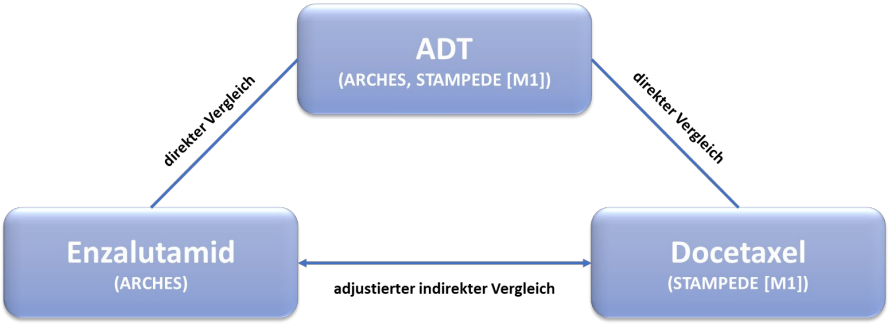


Abbildung 167: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“

Zur Bewertung des Endpunktes „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studie ARCHES sowie der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1-Patienten des Studienarmes A und C) unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT erfolgt.

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

Tabelle 4-260: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die Schwere aller UEs (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 4.03 bewertet. Für Bedingungen, die nicht innerhalb des CTCAE spezifiziert waren, wurden die folgenden Kriterien für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) bestimmt: • Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend): nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt; • 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. Für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Für die Studie ARCHES wird weiterhin eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung derjenigen Patienten berechnet, welche zuvor kein Docetaxel erhalten haben. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
STAMPEDE (M1)	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die Schwere aller UEs wurde unter Verwendung *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 3.0 eingestuft. Eine Transformation zur Version 4.03 ist im mHSPC-Dossier zu Apalutamid durchgeführt worden, um eine Vergleichbarkeit herzustellen. Die Zuordnung zur Endpunktkategorie „schwer“ war trotz unterschiedlicher CTCAE-Versionen eindeutig möglich. Nähere Angaben befinden sich hierzu im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1. Das *Hazard Ratio* sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Zu den Stratifizierungsfaktoren gehörten das Randomisierungs-Zentrum, das Alter bei Randomisierung (< 70 vs. ≥ 70 Jahre), das Vorhandensein von Metastasen (ja vs. nein), eine geplante Strahlentherapie (ja vs. nein), Lymphknotenbefall (negativ vs. intermediär vs. positiv), der WHO *Performance Status* (0 vs. ≥ 1), die geplante ADT und eine Langzeitanwendung von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Anthirheumatika (ja vs. nein). Für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug. (105)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI: *National Cancer Institute*; UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)	

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 4-261: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Studie STAMPEDE (M1)

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand aller metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher trotz des *Open-Label*-Designs 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 4-262: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse					
ARCHES	132/534 (24,7)	n. e. [21,98; n. e.]	140/530 (26,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,68; 1,10] p = 0,2502
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse - Sensitivitätsanalyse					
ARCHES	109/443 (24,6)	n. e. [22,0; n. e.]	119/437 (27,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,64; 1,08] p = 0,1625

Quelle: (130, 139)

Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018

a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch] und vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

b: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Die Auswertungen zu den UE in der Studie ARCHES zeigen, dass ein etwas geringerer Anteil an Patienten unter Enzalutamid + ADT (24,7 %) als in der Placebo + ADT-Gruppe (26,4 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3 aufweist. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR = 0,87 (95 %-KI [0,68; 1,10]), p = 0,2502).

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Patienten, welche vor Studienbeginn noch keine Docetaxel-Behandlung erhalten haben, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,83 (95 %-KI [0,64; 1,08]), p = 0,1625).

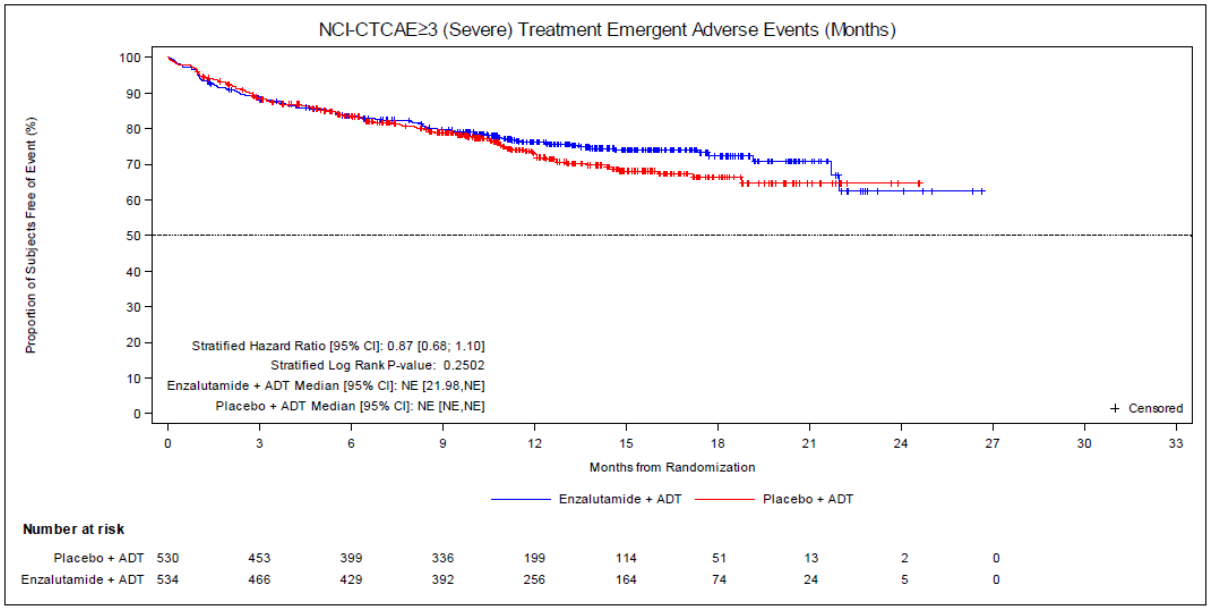


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

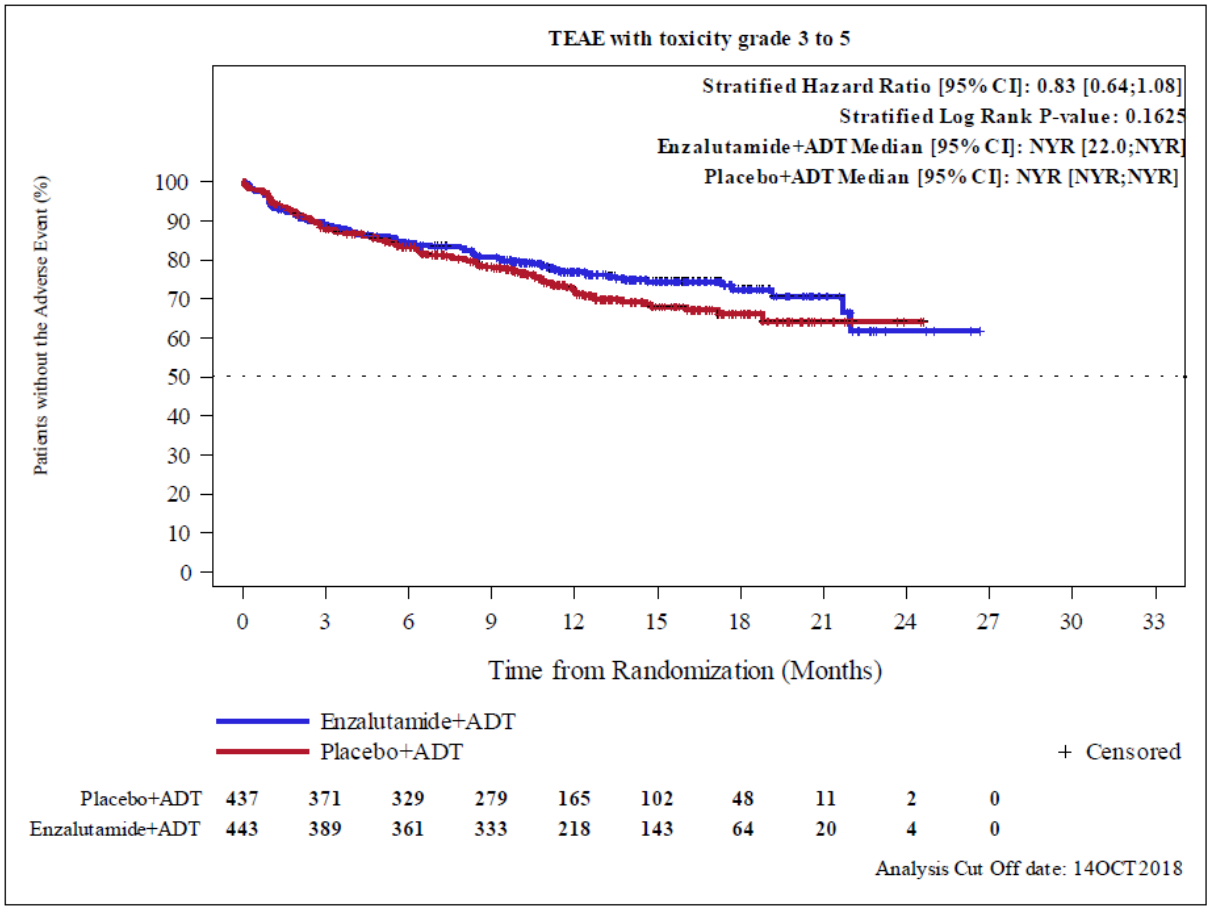


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (140)

Tabelle 4-263: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator)

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse					
STAMPEDE (M1)	108/335 (32,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	219/724 (30,2)	n. e. [102,83; n. e.]	2,39 [1,84; 3,11] p < 0,0001

Quelle: (105)

a: medianes *Follow-up*: 76,35/78,23 Monate (Interventions-/Kontrollarm); Datenschnitt: 13.07.2018 (Studie STAMPEDE; M1)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht

In der Studie STAMPEDE (M1) erlitten insgesamt 32,2 % (108/335) in der Docetaxel + ADT-Gruppe unter Docetaxel-Behandlung sowie 30,2 % (219/724) in der Kontrollgruppe ein schweres unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Docetaxel + ADT, mit einer HR von 2,39 (95 %-KI [1,84; 3,11], p < 0,0001).

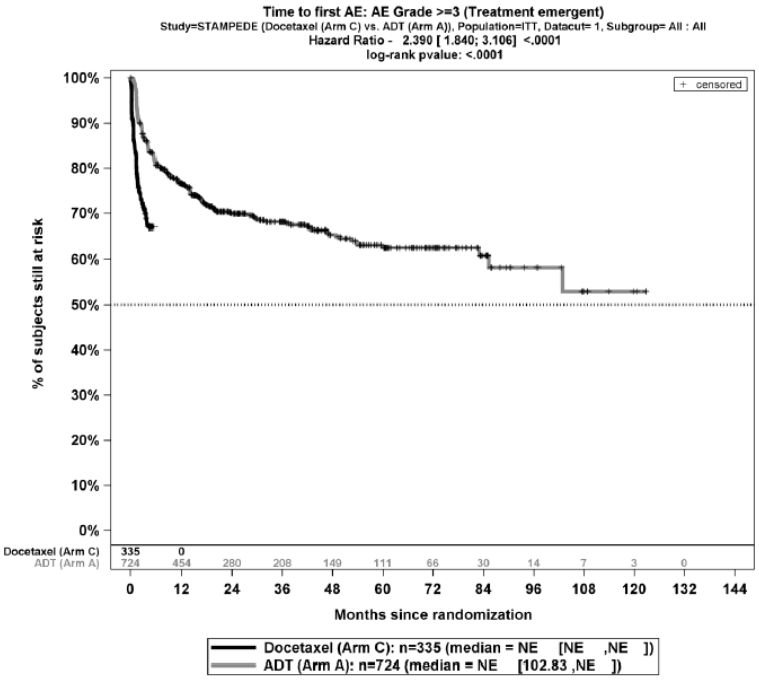


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie STAMPEDE (M1)
Quelle: entnommen aus (105)

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Da in den indirekten Vergleich jeweils nur eine Studie der Intervention Enzalutamid (ARCHES) und der ZVT Docetaxel (STAMPEDE [M1]) eingeflossen ist, konnte keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-264: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse				
ARCHES	0,87 [0,68; 1,10] p = 0,2502	STAMPEDE (M1)	2,39 [1,84; 3,11] p < 0,0001	0,36 [0,26; 0,52] p < 0,0001
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse - Sensitivitätsanalyse				
ARCHES	0,83 [0,64; 1,08] p = 0,1625	STAMPEDE (M1)	2,39 [1,84; 3,11] p < 0,0001	0,35 [0,24; 0,50] p < 0,0001

Quelle: (132)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall.

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigt für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT im Vergleich zur ZVT Docetaxel mit einer HR von 0,36 (95 %-KI [0,26; 0,52]) und einem p-Wert von p < 0,0001. Die Patienten in der Enzalutamid + ADT Gruppe weisen demnach ein um 64 % geringeres Risiko als die Patienten unter einer Docetaxel + ADT-Behandlung für das Auftreten eines schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE auf.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Enzalutamid konnte innerhalb der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden (HR = 0,35 (95 %-KI [0,24; 0,50]), p < 0,0001).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich sowie adjustierten indirekten Vergleich erweisen sich als konsistent. Sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid.

4.3.2.1.3.1.4.6 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-265: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Enzalutamid	Docetaxel	ADT + ggf. NSAA
2	ARCHES	●		●
	ENZAMET	●		●
1	STAMPEDE (M1)		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

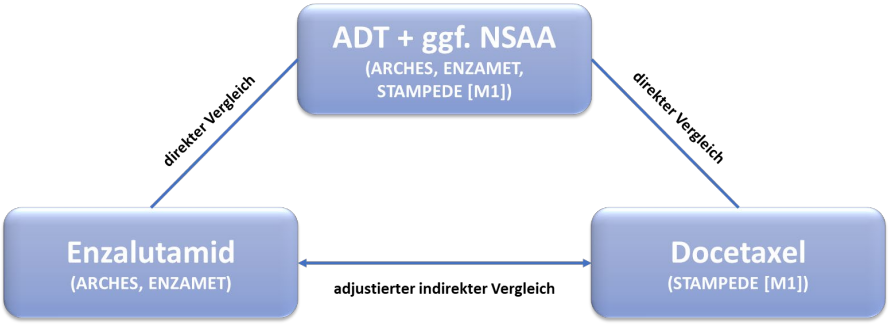


Abbildung 171: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Zur Bewertung des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wird ingesamt ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Enzalutamid-Studien ARCHES und ENZAMET sowie der Docetaxel-Studie STAMPEDE (M1) über den Brückenkomparator der ADT + ggf. NSAA erfolgt.

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

Tabelle 4-266: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Ein UE wurde als schwerwiegend angesehen, wenn es entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors • tödlich verlief; • lebensbedrohlich war (ein UE wurde als lebensbedrohlich entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors betrachtet, wenn dessen Auftreten den Patienten einem unmittelbaren Todesrisikos aussetzte. UEs, deren Auftreten in einer schwereren Form möglicherweise den Tod versursacht hätten, wurden nicht eingeschlossen); • eine bleibende oder signifikante Behinderung / Unfähigkeit oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, nach sich zog; • bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie / einem angeborenen Geburtsdefekt führte; • eine stationäre Hospitalisierung erforderlich machte (mit Ausnahme von im Rahmen der Studie geplanten medizinischen Verfahren) oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog (ausgenommen, sofern die Verlängerung einer geplanten Hospitalisierung nicht durch ein UE verursacht wurde). Eine Hospitalisierung zur Behandlung / Beobachtung / Untersuchung, welche durch ein UE verursacht war, wurde als schwerwiegend eingestuft. • oder andere medizinisch wichtige Ereignisse. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Für die Studie ARCHES wird weiterhin eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung derjenigen Patienten berechnet, welche zuvor kein Docetaxel erhalten haben. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
ENZAMET	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei jeglicher Dosis: • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war (d. h. der Patient war zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr), • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte, • eine anhaltende oder erhebliche Behinderung oder Invalidität zur Folge hatte, • eine angeborene Anomalie / ein Geburtsdefekt war,

Studie	Operationalisierung
	• oder andere wichtige medizinische Ereignisse, die sich nach Ansicht des Prüfarztes im unbehandelten Zustand zu einem schwerwiegenden Ereignis entwickelten oder gemäß Definition im Protokoll. Anmerkungen: • Der Begriff „lebensbedrohlich“ in der Definition von „schwerwiegend“ bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr war; es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch den Tod verursacht hätte, wenn es schwerwiegender gewesen wäre. • Wichtige medizinische Ereignisse, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich waren oder zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führten, den Patienten jedoch möglicherweise gefährdet oder eine Intervention zur Verhinderung eines der in der obigen Definition aufgeführten *Outcomes* erforderlich gemacht haben, sind ebenfalls als schwerwiegend anzusehen. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung inkl. Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete.
STAMPEDE (M1)	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die Schwere aller UEs wurde unter Verwendung der *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 3.0, bewertet. Eine Transformation zur Version 4.03 ist im mHSPC-Dossier zu Apalutamid durchgeführt worden, um eine Vergleichbarkeit herzustellen. Die Zuordnung zur Endpunktkategorie „schwerwiegend“ war trotz unterschiedlicher CTCAE-Versionen eindeutig möglich. (105) Nähere Angaben befinden sich hierzu im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4.1. Ein UE wurde als schwerwiegend angesehen, wenn es entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors • tödlich verlief; • lebensbedrohlich war, Ein UE wurde als lebensbedrohlich entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors betrachtet, wenn dessen Auftreten den Patienten einem unmittelbaren Todesrisikos aussetzte. UEs, deren Auftreten in einer schwereren Form möglicherweise den Tod versursacht hätte, wurden nicht eingeschlossen. • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte, • eine anhaltende oder erhebliche Behinderung oder Invalidität zur Folge hatte, • eine angeborene Anomalie / ein Geburtsdefekt war, • eine stationäre Hospitalisierung erforderlich machte oder einen bestehenden Krankenhausaufenthalt verlängerte. Eine Hospitalisierung ist von der Aufenthaltsdauer und -grund unabhängig definiert. Als kein schwerwiegendes Ereignis wird eine Hospitalisierung mit einem bestehenden Zustand angesehen, welcher sich durch die Behandlung mit der Studienmedikation nicht verschlechtert. • oder wichtige medizinische Ereignisse, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich waren oder zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führten, den Patienten jedoch möglicherweise gefährdet oder eine Intervention zur Verhinderung eines der in der obigen Definition aufgeführten *Outcomes* erforderlich gemacht haben, sind ebenfalls als schwerwiegend anzusehen.

Studie	Operationalisierung
	Das *Hazard Ratio* sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Zu den Stratifizierungsfaktoren gehörten das Randomisierungs-Zentrum, das Alter bei Randomisierung (< 70 vs. ≥ 70 Jahre), das Vorhandensein von Metastasen (ja vs. nein), eine geplante Strahlentherapie (ja vs. nein), Lymphknotenbefall (negativ vs. intermediär vs. positiv), der WHO *Performance Status* (0 vs. ≥ 1), die geplante ADT und eine Langzeitanwendung von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Anthirheumatika (ja vs. nein). Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 13.07.2018, bei welchem das mediane *Follow-up* insgesamt 76,35 Monate (Interventionsarm) bzw. 78,23 Monate (Kontrollarm) betrug. (105)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI: *National Cancer Institute;* UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)	

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 4-267: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
STAMPEDE (M1)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ARCHES

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARCHES 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.

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der modifizierten *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

Studie ENZAMET

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60) Zudem liegen zur Einordnung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses klar definierte Kriterien zugrunde.

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *mSafety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

Studie STAMPEDE (M1)

Das Verzerrungspotenzial der Studie STAMPEDE (M1) wurde trotz des unverblindeten Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60) Zudem liegen zur Einordnung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses klar definierte Kriterien zugrunde.

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand aller metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Anhand der Publikation(en)/des Nutzendossiers zu Apalutamid ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde daher trotz des *Open-Label*-Designs 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 4-268: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**ADT + ggf. NSAA**		**Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a,b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
ARCHES	100/534 (18,7)	n. e. [22,70; n. e.]	106/530 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,63; 1,09] p = 0,1816
ENZAMET	116/320 (36,3)	n. e. [41,40; n. e.]	87/323 (26,9)	48,16 [38,70; n. e.]	1,07 [0,80; 1,43] p = 0,6375
Meta-Analyse					0,94 [0,77; 1,14] p = 0,5214 I^2 = 37 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sensitivitätsanalyse					
ARCHES	87/443 (19,6)	n. e. [22,0; n. e.]	88/437 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,64; 1,16] p = 0,3234

Quelle: (120, 130, 135, 139)

Studie ARCHES: medianes *Follow-up*: 13,9 Monate; Datenschnitt: 14.10.2018

Studie ENZAMET: medianes *Follow-up*: 32,9 Monate; Datenschnitt: 28.02.2019

a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch] und vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Tumorlast [niedrig vs. hoch], Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], Komorbiditäten entsprechend der Adult Comorbidity Evaluation-27 [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)

c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Insgesamt trat bei 18,7 % (100/534) der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm und 20,0 % (106/530) der Patienten in der Kontrollgruppe der Studie ARCHES ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen Enzalutamid und der

Vergleichsgruppe war statistisch nicht signifikant (HR = 0,83 (95 %-KI [0,63; 1,09]), p = 0,1816).

Innerhalb der Studie ENZAMET war zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT eine etwas höhere Rate (36,3 %) an SUE im Vergleich zur NSAA + ADT-Gruppe (26,9 %) zu beobachten. Während die mediane Zeit bis zum Ereignis in der Kontrollgruppe 48,16 Monate betrug, wurde diese unter Enzalutamid + ADT noch nicht errreicht. Insgesamt ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,07 (95 %-KI [0,80; 1,43]), p = 0,6375).

Im Rahmen der Meta-Analyse unter Einbeziehung der Studien ARCHES und ENZAMET zeigte sich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,94 (95 %-KI [0,77; 1,14]), p = 0,5214) bei Vorliegen von einer wahrscheinlich unbedeutenden Heterogenität (I^2 = 37 %; p = 0,2075; siehe Abbildung 172).

In der Studie ARCHES ergab sich auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Patienten, welche vor Studienbeginn noch keine Docetaxel-Behandlung erhalten haben, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,86 (95 %-KI [0,64; 1,16]), p = 0,3234).

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

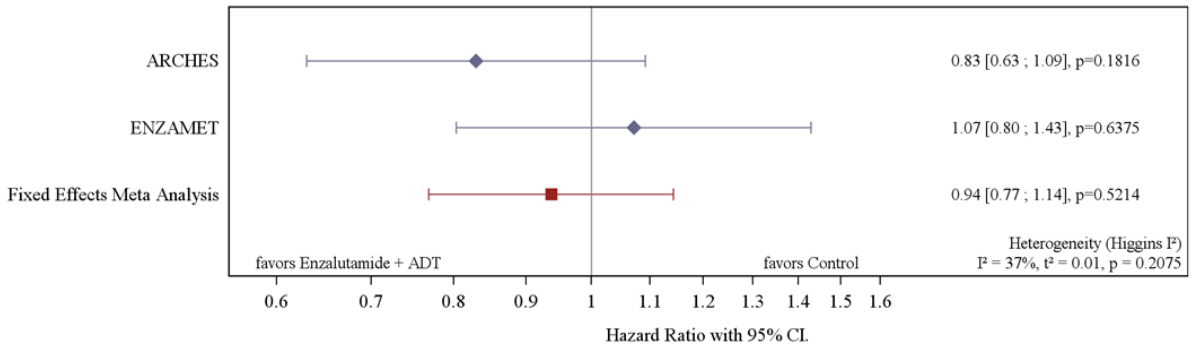


Abbildung 172: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Enzalutamid – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator (Studien ARCHES / ENZAMET)
Quelle: entnommen aus (121)

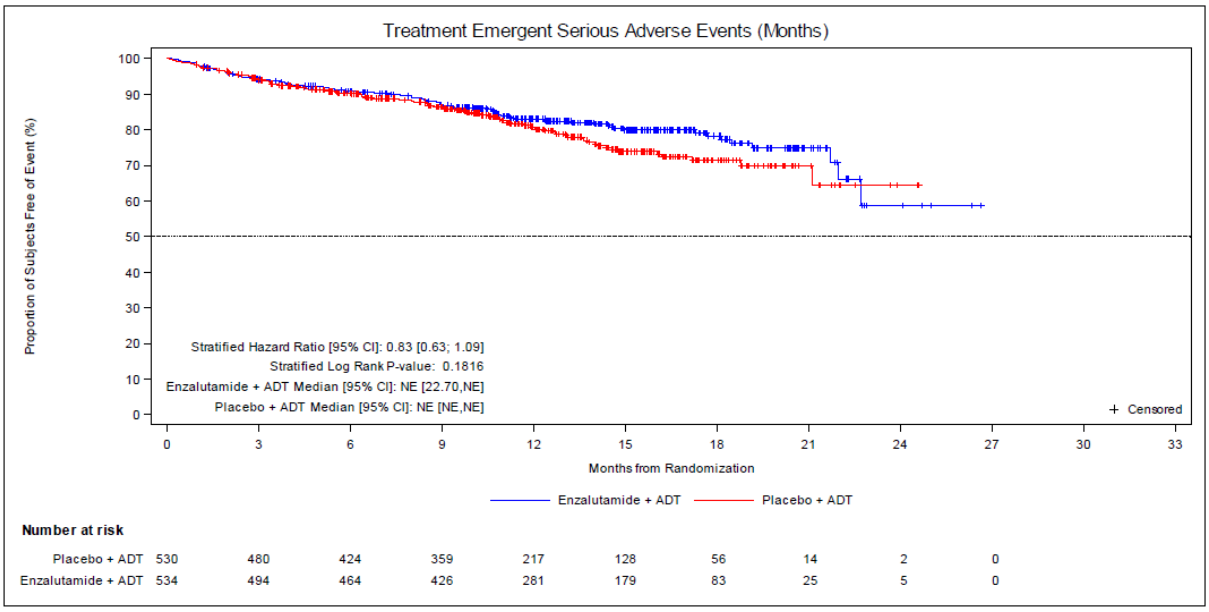


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

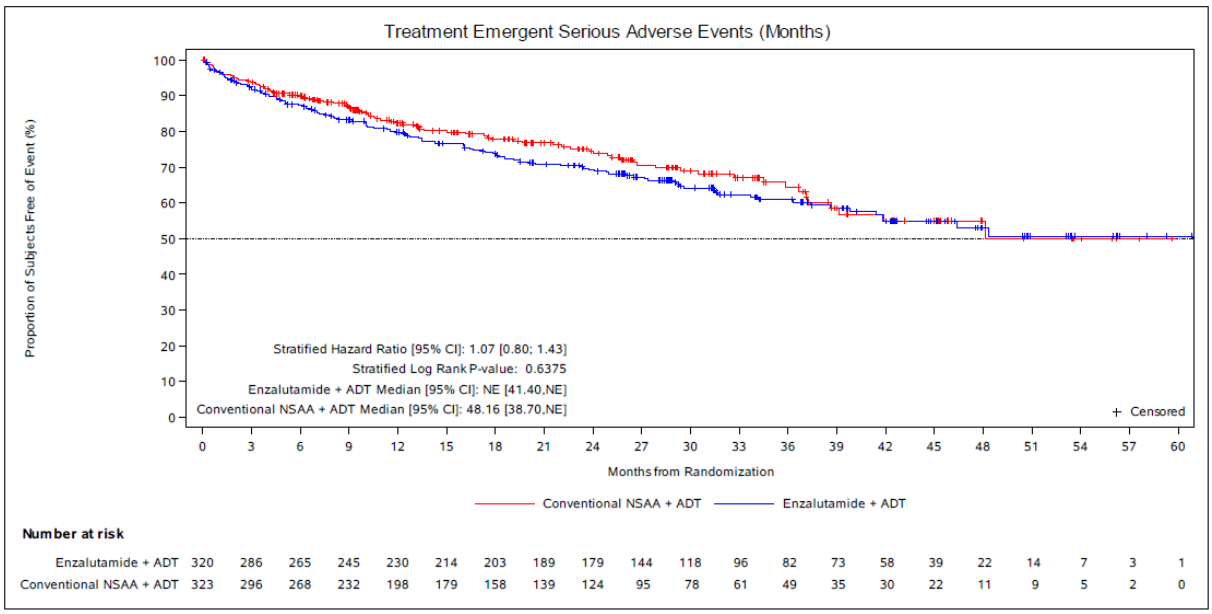


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET (ADT-Vergleich)
Quelle: entnommen aus (141)

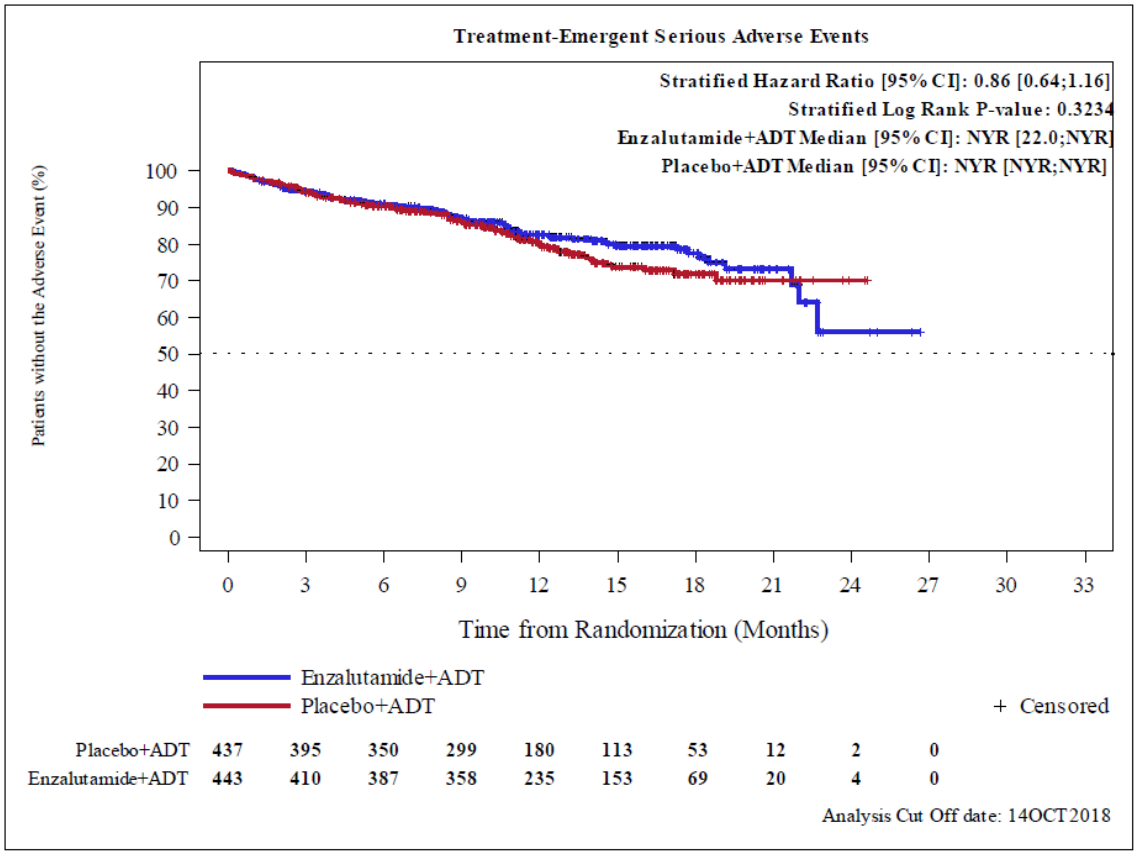


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (140)

Tabelle 4-269: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Docetaxel – direkte Evidenz gegenüber dem Brückenkomparator)

Endpunkt Studie	Docetaxel + ADT		ADT		Docetaxel + ADT vs. ADT
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]; p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
STAMPEDE (M1)	96/335 (28,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	80/724 (11,0)	n. e. [109,11; n. e.]	9,04 [5,92; 13,79] p < 0,0001

Quelle: (105)

a: medianes *Follow-up*: 76,35/78,23 Monate (Interventions-/Kontrollarm); Datenschnitt: 13.07.2018 (Studie STAMPEDE; M1)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht

In der Studie STAMPEDE (M1) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse statistisch signifikant häufiger in der Docetaxel + ADT-Behandlungsgruppe (28,7 %) als in der Vergleichsgruppe (11,0 %) auf (HR = 9,04 (95 %-KI [5,92; 13,79]), p < 0,0001).

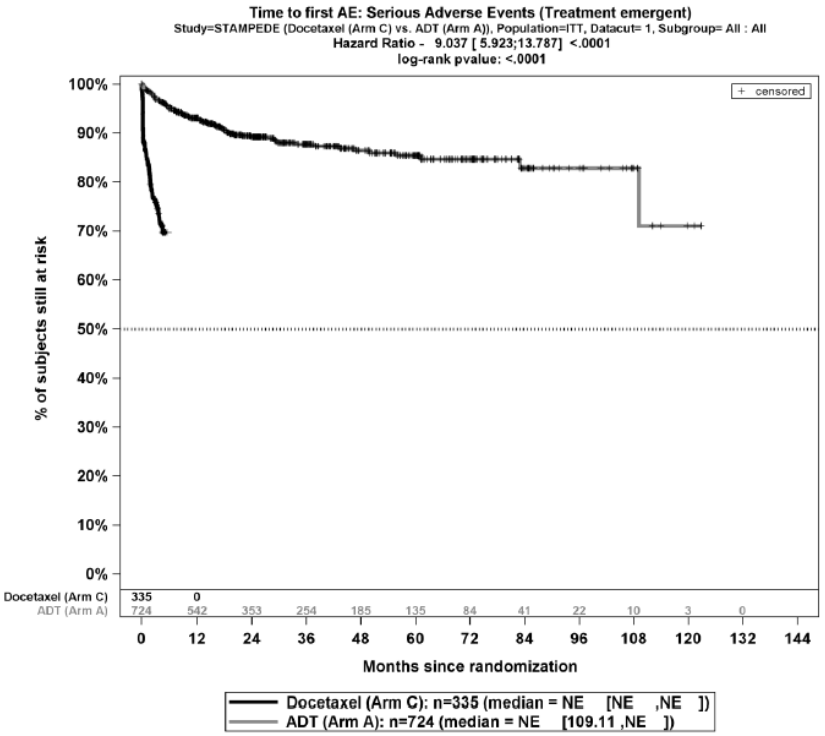


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie STAMPEDE (M1)
Quelle: entnommen aus

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse der direkten paarweisen Vergleiche

Das Ergebnis der Meta-Analyse der zwei Enzalutamid-Studien ARCHES und ENZAMET für den indirekten Vergleich ist in der Tabelle 4-268 dieses Abschnittes detailliert dargestellt. Die Studien ARCHES und ENZAMET zeigen bei wahrscheinlich unbedeutender Heterogenität keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (I^2 = 37%, siehe Abbildung 172).

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-270: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Indirekter Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Meta-Analyse (ARCHES, ENZAMET)	0,94 [0,77; 1,14] p = 0,5214	STAMPEDE (M1)	9,04 [5,92; 13,79] p < 0,0001	0,10 [0,06; 0,17] p < 0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ergänzende Darstellung)				
ARCHES	0,83 [0,63; 1,09] p = 0,1816	STAMPEDE (M1)	9,04 [5,92; 13,79] p < 0,0001	0,09 [0,06; 0,15] p < 0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sensitivitätsanalyse				
ARCHES	0,86 [0,64; 1,16] p = 0,3234	STAMPEDE (M1)	9,04 [5,92; 13,79] p < 0,0001	0,10 [0,06; 0,16] p < 0,0001

Quelle: (132)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen.

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enzalutamid im Vergleich zur ZVT Docetaxel mit einem HR von 0,10 (95 %-KI [0,06; 0,17], p < 0,0001). Die Patienten in der Enzalutamid + ADT Gruppe weisen demnach ein um 90 % geringeres Risiko für das Auftreten eines SUE auf.

Ergänzend findet eine Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher auf Basis der Studie ARCHES und STAMPEDE statt, um analog der übrigen übergeordneten Sicherheitsendpunkte eine Einschätzung des Effektes unter Berücksichtigung dieser beiden Studien durchführen zu können. Auch dieser adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enzalutamid im Vergleich zur ZVT Docetaxel (HR = 0,09 (95 %-KI [0,06; 0,17]), p < 0,0001). Dieser Effekt wurde ebenfalls anhand der Sensitivitätsanalyse bestätigt (HR = 0,10 (95 %-KI [0,06; 0,16]), p < 0,0001).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 entnommen werden.

Konsistenzprüfung

Die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich sowie adjustierten indirekten Vergleich erweisen sich als konsistent. Sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid.

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.***

4.3.2.1.3.2.1 Interaktionstests

Tabelle 4-271: Interaktions-p-Werte für die Subgruppenanalysen aus indirekten Vergleichen

	Subgruppe „Tumorlast“ (niedrig vs. hoch)		**Subgruppe „Nur Knochenmetastasen“ (ja vs. nein)**	
	Studien	**Interaktions-p-Wert**	**Studien**	**Interaktions-p-Wert**
Gesamtüberleben[a]	ARCHES/ ENZAMET vs. STAMPEDE/ CHAARTED (ergänzende Darstellung)	p = 0,1484	ARCHES/ ENZAMET vs. STAMPEDE	**p = 0,0384**
	ARCHES vs. STAMPEDE/ CHAARTED (ergänzende Darstellung)	p = 0,579		
	ENZAMET vs. STAMPEDE/ CHAARTED	p = 0,0841		
Zeit bis zur Kastrationsresistenz	ARCHES vs. CHAARTED	p = 0,0582	–	–

Quelle: (124, 127, 142)

a: Die in die Subgruppenanalysen eingegangenen Meta-Analysen wurden nachfolgend auf ihre Heterogenität überprüft. Für die Meta-Analyse der Studien ARCHES/ENZAMET nach niedriger Tumorlast konnte hierbei eine Heterogenität bei unterschiedlicher Effektrichtung beobachtet werden, wodurch eine Zusammenfassung der beiden Studien für den Endpunkt Gesamtüberleben als nicht adäquat erachtet wurde. Das Ergebnis der Meta-Analyse sowie der Einzelstudie ARCHES (gegenwärtig noch keine Aussagekraft aufgrund geringer Ereigniszahlen) wird daher nur ergänzend dargestellt. Siehe nachfolgende Ausführungen im Abschnitt 4.3.2.1.3.2.2.

4.3.2.1.3.2.2 Subgruppenanalysen „Mortalität“ – Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – indirekte Vergleiche

Tabelle 4-272: Subgruppenanalysen zum Merkmal „Tumorlast“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in indirekte Vergleiche – ARCHES/ENZAMET vs. STAMPEDE (M1)/CHAARTED (ergänzende Darstellung) (*Time-to-Event*-Analyse)

Studien	Vergleichsarme	HR, [95 %-KI], p-Wert
Gesamtüberleben – Tumorlast: niedrig		
Meta-Analyse: ARCHES/ENZAMET	Enzalutamid + ADT vs. ADT bzw. MAB	0,49 [0,29; 0,84], p = 0,0095
Meta-Analyse: STAMPEDE/CHAARTED	Docetaxel + ADT vs. ADT	0,86 [0,67; 1,11], p = 0,2537
Indirekter Vergleich	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT	0,57 [0,32; 1,03], p = 0,0632
Gesamtüberleben – Tumorlast: hoch		
Meta-Analyse: ARCHES/ENZAMET	Enzalutamid + ADT vs. ADT bzw. MAB	0,68 [0,50; 0,94], p = 0,0183
Meta-Analyse: STAMPEDE/CHAARTED	Docetaxel + ADT vs. ADT	0,72 [0,61; 0,85], p < 0,0001
Indirekter Vergleich	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT	0,95 [0,67; 1,35], p = 0,7882
Interaktions-p-Wert		p = 0,1484

Quelle: (124)
Die *Hazard Ratio* sowie der p-Wert basieren jeweils auf einem unstratifizierten Modell.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MAB: Maximale Androgenblockade

Für die Meta-Analyse der Studien ARCHES und ENZAMET in der Subgruppe mit niedriger Tumorlast zeigt sich eine substanzielle Heterogenität von $I^2 = 69,9$ % (siehe Abbildung 177). Weiterhin ist die Effektrichtung in den beiden Studien unterschiedlich, wobei die Studie ARCHES aufgrund der zur Beurteilung des Gesamtüberlebens noch unzureichenden Beobachtungsdauer (medianes *Follow-up*: 14,4 Monate [Enzalutamid + ADT] vs. 15,1 Monate [Placebo + ADT]) und entsprechend geringen Fallzahl (3,6 % [7/194] unter Enzalutamid + ADT und 2,9 % [5/175] unter Placebo + ADT) zum Zeitpunkt der Interimsanalyse keine aussagekräftigen Ergebnisse zur Meta-Analyse beisteuert. Dies spiegelt sich ebenfalls in der Breite des Konfidenzintervalls sowie dem geringen Einfluss der Studie ARCHES auf die Ergebnisse der Meta-Analyse wider.

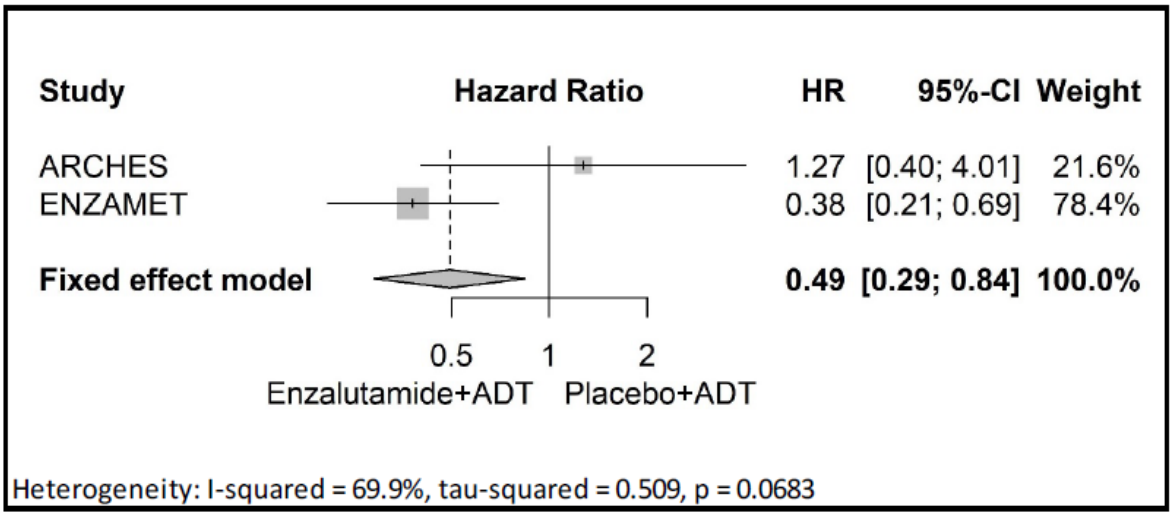


Abbildung 177: Forest-Plot der Meta-Analyse aus den Studien ARCHES/ENZAMET für die Subgruppe mit niedriger Tumorlast zum Gesamtüberleben
Quelle: (124)

Das Ergebnis der Meta-Analyse wird daher lediglich ergänzend dargestellt. Weiterhin erfolgt die Darstellung der Subgruppenanalyse unter alleiniger Berücksichtigung der Studie ARCHES ebenfalls nur ergänzend, da diese durch die Definition des OS als sekundären Studienendpunkt zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur sehr geringe Ereigniszahlen aufweist und damit noch keine Aussagekraft besitzt. Zu der gleichen Einschätzung gelangt auch die EMA im Rahmen des *Scientific Advice*: *„A secondary endpoint of the study is an analysis of OS. At the time of the primary analysis, the deaths will be presented as percentage by treatment group, as the number of deaths is expected to be around 200. The number of death events at this point in the trial will be low and is not expected to be adequate to demonstrate a statistically significant survival benefit.“* (143) Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum OS aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Subgruppenunterschiede in Bezug auf die Mortalität können aktuell ausschließlich anhand des Einzelstudienergebnisses der Studie ENZAMET beurteilt werden, da sich gegenwärtig nur auf Basis dieser Studie eine sichere Aussage hinsichtlich des OS treffen lässt. Folglich bildet der Vergleich ENZAMET vs. STAMPEDE (M1)/CHAARTED die primäre Subgruppenanalyse zur Tumorlast beim OS.

Tabelle 4-273: Subgruppenanalysen zum Merkmal „Tumorlast“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in indirekte Vergleiche – ENZAMET vs. STAMPEDE (M1)/CHAARTED (*Time-to-Event*-Analyse)

Studien	Vergleichsarme	HR, [95 %-KI], p-Wert
Gesamtüberleben – Tumorlast: niedrig		
ENZAMET	Enzalutamid + ADT vs. MAB	0,38 [0,21; 0,69], p = 0,0010
Meta-Analyse: STAMPEDE/CHAARTED	Docetaxel + ADT vs. ADT	0,86 [0,67; 1,11], p = 0,2537
Indirekter Vergleich	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT	0,44 [0,23; 0,84], p = 0,0132
Gesamtüberleben – Tumorlast: hoch		
ENZAMET	Enzalutamid + ADT vs. MAB	0,64 [0,42; 0,99], p = 0,0433
Meta-Analyse: STAMPEDE/CHAARTED	Docetaxel + ADT vs. ADT	0,72 [0,61; 0,85], p < 0,0001
Indirekter Vergleich	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT	0,89 [0,56; 1,41], p = 0,6281
Interaktions-p-Wert		p = 0,0841

Quelle: (142)
Die *Hazard Ratio* sowie der p-Wert basieren jeweils auf einem unstratifizierten Modell.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MAB: Maximale Androgenblockade

Tabelle 4-274: Subgruppenanalysen zum Merkmal „Tumorlast“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in indirekte Vergleiche – ARCHES vs. STAMPEDE (M1)/CHAARTED (ergänzende Darstellung) (*Time-to-Event*-Analyse)

Studien	Vergleichsarme	HR, [95 %-KI], p-Wert
Gesamtüberleben – Tumorlast: niedrig		
ARCHES	Enzalutamid + ADT vs. ADT	1,27 [0,40; 4,01], p = 0,6817
Meta-Analyse: STAMPEDE/CHAARTED	Docetaxel + ADT vs. ADT	0,86 [0,67; 1,11], p = 0,2537
Indirekter Vergleich	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT	1,48 [0,45; 4,81], p = 0,5279
Gesamtüberleben – Tumorlast: hoch		
ARCHES	Enzalutamid + ADT vs. ADT	0,74 [0,46; 1,17], p = 0,1934
Meta-Analyse: STAMPEDE/CHAARTED	Docetaxel + ADT vs. ADT	0,72 [0,61; 0,85], p < 0,0001
Indirekter Vergleich	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT	1,03 [0,63; 1,69], p = 0,9207
Interaktions-p-Wert		p = 0,579

Quelle: (142)
Die *Hazard Ratio* sowie der p-Wert basieren jeweils auf einem unstratifizierten Modell.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MAB: Maximale Androgenblockade

Tabelle 4-275: Subgruppenanalysen zum Merkmal „Nur Knochenmetastasen“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in indirekte Vergleiche (*Time-to-Event*-Analyse)

Studien	Vergleichsarme	HR, [95 %-KI], p-Wert
Gesamtüberleben – Nur Knochenmetastasen: nein		
Meta-Analyse: ARCHES/ENZAMET	Enzalutamid + ADT vs. ADT bzw. MAB	0,85 [0,56; 1,30], p = 0,4519
STAMPEDE	Docetaxel+ADT vs. ADT	0,67 [0,39; 1,15], p = 0,1470
Indirekter Vergleich	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT	1,27 [0,64; 2,52], p = 0,5092
Gesamtüberleben – Nur Knochenmetastasen: ja		
Meta-Analyse: ARCHES/ENZAMET	Enzalutamid + ADT vs. ADT bzw. MAB	0,46 [0,32; 0,66], p < 0,0001
STAMPEDE	Docetaxel+ADT vs. Placebo+ADT	0,84 [0,71; 0,99], p = 0,0395
Indirekter Vergleich	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT	0,55 [0,36; 0,82], p = 0,0034
Interaktions-p-Wert:		**p = 0,0384**

Quelle: (124)
Die *Hazard Ratio* sowie der p-Wert basieren jeweils auf einem unstratifizierten Modell.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAB: Maximale Androgenblockade

4.3.2.1.3.2.3 Subgruppenanalysen „Morbidität“ – Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ –indirekte Vergleiche

Tabelle 4-276: Subgruppenanalysen zum Merkmal „Tumorlast“ für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ in indirekte Vergleiche (*Time-to-Event*-Analyse)

Studien	Vergleichsarme	HR, [95 %-KI], p-Wert
Zeit bis zur Kastrationsresistenz – Tumorlast: niedrig		
ARCHES	Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	0,17 [0,09; 0,32], p < 0,0001
CHAARTED	Docetaxel + ADT vs. ADT	0,70 [0,50; 0,96], p = 0,0300
Indirekter Vergleich	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT	0,24 [0,12; 0,49], p < 0,0001
Zeit bis zur Kastrationsresistenz – Tumorlast: hoch		
ARCHES	Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	0,30 [0,23; 0,39], p < 0,0001
CHAARTED	Docetaxel + ADT vs. ADT	0,58 [0,47; 0,71], p < 0,0001
Indirekter Vergleich	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT	0,52 [0,37; 0,72], p = 0,0001
Interaktions-p-Wert:		p = 0,0582

Quelle: (127)
Die *Hazard Ratio* sowie der p-Wert basieren jeweils auf einem unstratifizierten Modell.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAB: Maximale Androgenblockade

4.3.2.1.3.2.4 Fazit

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnten anhand der verfügbaren Daten nur für einzelne Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Diese beschränkten sich auf die Merkmale „Tumorlast“ und „Nur Knochenmetastasen“.

Für die relevante Subgruppe Tumorlast zeigte sich auf Basis der aussagkräftigen Studie ENZAMET gegenüber den Studien STAMPEDE (M1) und CHAARTED ein statistisch signifikanter Vorteil unter Enzalutamid + ADT in der Subgruppe mit niedriger Tumorlast (HR = 0,44 (95 %-KI [0,23; 0,84]), p = 0,0132) in Bezug auf das OS. Gestützt wird der Vorteil bei Patienten mit niedriger Tumorlast durch den signifikanten Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur Kastrationsresistenz (HR = 0,24 (95 %-KI [0,12; 0,49]), p < 0,0001) auf Basis der Studie ARCHES.

Für das Merkmal „Nur Knochenmetastasen“ ergab sich in der Subgruppenanalyse zum OS eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Während sich in der Ausprägung „Nur Knochenmetastasen – Nein“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, erwies sich Enzalutamid + ADT in der Ausprägung „Nur Knochenmetastasen – Ja“ jeweils als statistisch signifikant überlegen.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Tumorlast aufgrund der bereits bekannten medizinischen Rationale sowie der Bestätigung des Effektes im direkten Vergleich als relevant und aussagekräftig einzustufen. Darüber hinaus lassen sich keine weiteren Schlüsse aus den wenigen weiteren verfügbaren Subgruppenanalysen ziehen.

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).

Studie ARCHES

Studienbericht/Analysepläne

1. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: 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). ARCHES. Version 1.0. Stand: 04.04.2019. 2019. (109)

2. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). STATISTICAL ANALYSIS PLAN: 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). ARCHES. Version 3.0. Stand: 15.11.2018. 2018. (144)

Studienregistereinträge

3. 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/trial/2015-003869-28/NL [Zugriff: 01.04.2021]. 0000. (86)

4. Astellas Pharma Global Development, Inc (APGD). AMIce: EUCTR2015-003869-28. 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.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000. (89)

5. 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: 30.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02677896 [Zugriff: 01.04.2021]. 2021. (85)

6. Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: DRKS00010483. 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: 11.01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010483 [Zugriff: 01.04.2021]. 2021. (87)

7. Astellas Pharma Global Development, Inc (APGD). ICTRP: EU Clinical Trials Register: 2015-003869-28-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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003869-28-NL [Zugriff: 01.04.2021]. 2021. (88)

Post-hoc Datenanalysen

8. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten für den Vergleich von Enzalutamid gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 07.02.2020. 2020. (112)

9. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 20.09.2019. 2019. (118)

10. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 20.09.2019. 2019. (122)

11. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 24.02.2020. 2020. (125)

12. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 20.09.2019. 2019. (126)

13. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 06.02.2020. 2020. (130)

14. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 05.02.2020. 2020. (131)

15. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten der unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 05.02.2020. 2020. (145)

16. Astellas Pharma. Ergänzende post-hoc Analysen zur unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 08.12.2020. 2020. (133)

17. Astellas Pharma. Ergänzende post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 24.11.2020. 2020. (146)

18. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Sensitivitätsanalysen (ohne Docetaxel-Vorbehandlung) der Safety-Endpunkte zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 29.06.2020. 2020. (139)

19. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Sensitivitätsanalysen (ohne Docetaxel-Vorbehandlung) der Safety-Endpunkte zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 29.06.2020. 2020. (140)

Publikationen

20. Armstrong, A. J., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., Holzbeierlein, J., Villers, A. et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019: Jco1900799. (19)

21. Armstrong, A. J., Shore, N. D., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., Holzbeierlein, J. et al. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. The Journal of urology 2020: 101097JU0000000000001568. (78)

22. Stenzl, A., Dunshee, C., De Giorgi, U., Alekseev, B., Iguchi, T. et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. European urology 2020; 78(4): 603-614. (79)

Studie ENZAMET

Studienbericht/Analysepläne:

23. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) Ltd. Clinical Study Report: Randomized Phase 3 Trial of Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer: ENZAMET. Stand: 10.06.2019. 2019. (56)

24. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) Ltd. Statistical Analysis Plan Version 2.0: Randomized Phase 3 Trial of Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer: ENZAMET. Stand: 15.02.2019. 2019. (76)

25. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). SUPPLEMENTARY STATISTICAL ANALYSIS PLAN Version 1.0: Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET. Stand: 01.03.2019. 2019. (77)

Studienregistereinträge:

26. 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/ct2/show/NCT02446405 [Zugriff: 01.04.2021]. 2018. (51)

27. 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/trial/2014-003190-42/IE [Zugriff: 01.04.2021]. 0000. (52)

28. 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: 29.04.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003190-42-GB [Zugriff: 01.04.2021]. 2020. (53)

29. 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 [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003190-42-IE [Zugriff: 01.04.2021]. 2019. (54)

30. NHMRC Clinical Trials Centre (CTC), University of Sydney. ICTRP: ACTRN12614000110684. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET [online]. Stand: 10.02.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000110684 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020. (55)

Post-hoc Datenanalysen

31. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten für den Vergleich von Enzalutamid gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 21.02.2020. 2020. (113)

32. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 06.02.2020. 2020. (119)

33. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 06.02.2020. 2020. (123)

34. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY QUALITY OF LIFE. Final Version. Stand: 09.02.2021. 2021. (128)

35. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 24.04.2020. 2020. (135)

36. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ENZAMET. Stand: 06.02.2020. 2020. (141)

37. Astellas Pharma. Post-hoc Analyse zu den "Serious Adverse Events - SOC Blood and lymphatic system disorders" (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 16.12.2020. 2020. (137)

38. Astellas Pharma. Post-hoc Analyse (Kaplan-Meier Kurve) zu den "Serious Adverse Events - SOC Blood and lymphatic system disorders" (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 16.12.2020. 2020. (147)

Publikation:

39. Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N. et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2019; 381(2): 121-131. (20)

Post-hoc Datenanalysen zu den Meta-Analysen

40. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Meta-Analysen der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB. Stand: 13.03.2020. 2020. (120)

41. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Forest-Plots zu den Meta-Analysen der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB. Stand: 13.03.2020. 2020. (121)

42. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Meta-Analyse "Serious Adverse Events - SOC Blood and lymphatic system disorders" der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB. Stand: 16.12.2020. 2020. (136)

43. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Forest-Plot zur Meta-Analyse "Serious Adverse Events - SOC Blood and lymphatic system disorders" der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB. Stand: 16.12.2020. 2020. (138)

STAMPEDE

Registereinträge

44. Medical Research Council. ClinicalTrials.gov: NCT00268476. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) [online]. Stand: 13.11.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00268476 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020. (92)

45. Medical Research Council (UK). ICTRP: ISRCTN78818544. Systemic therapy in advanced or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy [online]. Stand: 22.06.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78818544 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020. (94)

46. University College London. EU-CTR: 2004-000193-31. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000193-31/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000. (93)

Publikationen

47. James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10024): 1163-77. (9)

48. James, N. D., Spears, M. R., Clarke, N. W., Dearnaley, D. P., De Bono, J. S. et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). European urology 2015; 67(6): 1028-1038. (83)

49. James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P. et al. Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A multi-arm, multistage randomized controlled trial. BJU international 2009; 103(4): 464-469. (82)

50. Clarke, N. W., Ali, A., Ingleby, F. C., Hoyle, A., Amos, C. L. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2019; 30(12): 1992-2003. (14)

51. Clarke, N. W., Ali, A., Ingleby, F. C., Hoyle, A., Amos, C. L. et al. Corrigendum to Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial: Ann Oncol 2019; 30: 1992-2003. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2020; 31(3): 442. (84)

Nutzenbewertung

52. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Apalutamid (Erleada®). Modul 4A. Erleada® zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3560/2020-02-24_Modul4A_Apalutamid.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2020. (105)

CHAARTED

Studienprotokoll

53. Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Protocol. CHAARTED: ChemoHormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 373(8): 737-746. (110)

Registereinträge

54. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ClinicalTrials.gov: NCT00309985. Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer (CHAARTED) [online]. Stand: 27.10.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00309985 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020. (95)

55. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ICTRP: NCT00309985. Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer CHAARTED [online]. Stand: 12.12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00309985 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020. (96)

Publikationen

56. Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 373(8): 737-746. (10)

57. Harshman, L. C., Chen, Y. H., Liu, G., Carducci, M. A., Jarrard, D. et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(4): 376-382. (81)

58. Kyriakopoulos, C. E., Chen, Y. H., Carducci, M. A., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(11): 1080-1087. (13)

59. Morgans, A. K., Chen, Y. H., Sweeney, C. J., Jarrard, D. F., Plimack, E. R. et al. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(11): 1088-1095. (80)

Post-hoc Analysen zum indirekten Vergleich

60. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY MORTALITY. Final Version. Stand: 08.02.2021. 2021. (124)

61. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY MORTALITY - SENSITIVITY ANALYSES. Final Version. Stand: 12.03.2021. 2021. (142)

62. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY MORBIDITY. Final Version Stand: 08.02.2021. 2021. (127)

63. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY QUALITY OF LIFE. Final Version. Stand: 09.02.2021. 2021. (128)

64. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY QUALITY OF LIFE – FACT-P. Final version. Stand: 09.01.2020. 2020. (129)

65. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY SAFETY. Final Version. Stand: 08.02.2021. 2021. (132)

66. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY SAFETY - FURTHER SOC/PT. Final version. Stand: 09.02.2021. 2021. (134)

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 Website*
- *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 4-277: 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 4-278: 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 4-279: 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 4-280: 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 Website*
- *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 4-281: 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 4-282: 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.

Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber der ZVT einer konventionellen ADT, mit oder ohne einem NSAA (z. B. Bicalutamid, Flutamid), in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen [M1-Stadium]) zur *„Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC“* konnte eine direkt vergleichende RCT identifiziert werden. Zusätzlich wurde im vorliegenden Modul 4A die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens über einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher – einschließlich der pivotalen zulassungsbegründenden Studie ARCHES – vorgenommen und die Konsistenz aus direkter und indirekter Evidenz anschließend bewertet. Nachfolgend wird die Aussagekraft der direkt vergleichenden Studie sowie jeder einzelnen in den indirekten Vergleich eingehenden Studie beschrieben sowie abschließend eine zusammenfassende Aussage über die Ergebnissicherheit getroffen.

Direkter Vergleich

<u>Studie ENZAMET</u>

Evidenzklassifizierung

Die Studie ENZAMET ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu einer konventionellen Therapie mit einem NSAA + ADT – mit oder ohne Beteiligung von Docetaxel – im Rahmen einer Erstlinien-ADT bei Patienten mit mHSPC untersuchte. Die ADT bestand für alle Patienten beider Behandlungsarme aus einem LHRH-Analogon oder chirurgischer Kastration. Insgesamt wurden 1.125 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (563 Patienten in die Enzalutamid-Gruppe und 562 Patienten in den NSAA + ADT). Für die vorliegende Fragestellung waren 309 Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm sowie 171 Patienten mit einer Docetaxel + NSAA + ADT-Behandlung von Relevanz. Bei der vorliegenden Studie ENZAMET handelt es sich um eine nicht-verblindete Studie in der sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation hatten. Die Studie ENZAMET ist hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. (17) Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In der Studie ENZAMET wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Das Studiendesign sowie die Randomisierung wurden konsequent umgesetzt, und die Auswertung erfolgte umfassend und transparent. Trotz des unverblindeten Studiendesigns betrachtete die *Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group* die nicht verblindeten Wirksamkeitsergebnisse jedoch als hochsensible Informationen und ergriff angemessene Maßnahmen, um sie vertraulich zu behandeln. Der Zugriff auf die Daten der Behandlungszuordnung wurde eingeschränkt, um so eine Verzerrung zu minimieren. Entwürfe von Tabellierungen / Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden für die Überprüfung durch das *Independent Data and Safety Monitoring Committee* unter Verwendung von *Dummy*-Behandlungszuweisungen vorbereitet oder über randomisierte Gruppen hinweg aggregiert. Anlässe, in denen Tabellierungen / Analysen von Wirksamkeitsendpunkten entsprechend der tatsächlichen Behandlungszuordnung (für eine Zwischenanalyse und / oder die finale Analyse durch das *Independent Data and Safety Monitoring Committee*) erstellt wurden, sollten dokumentiert werden. Eine zentrale klinische Überprüfung der Ergebnisse der Endpunkte wurde durchgeführt, ohne dass die Behandlungszuweisungen in den Überprüfungsergebnissen enthalten waren. Der Zugang zur Analyse-Programmierumgebung war auf befugtes Personal beschränkt. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für den vorliegenden Vergleich gegenüber Docetaxel unabhängig vom offenen Studiendesign für alle Endpunkte als potentiell hoch eingestuft. Dies liegt darin begründet, dass der direkte Vergleich im Rahmen der Studie ENZAMET nur durch eine spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden konnte. Durch diese Selektion der Analysepopulation kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Den unterschiedlichen Verabreichungsvorschriften der zu untersuchenden Wirkstoffe (Enzalutamid [kontinuierliche Gabe] vs. Docetaxel [bis zu sechs Zyklen]), welche zu Unterschieden in der Beobachtungsdauer führen, wurde mittels Adjustierung der Expositionszeit bzw. Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen. Durch die Kenntnis der Studienmedikation seitens der Patienten kann eine Verzerrung bei subjektiv erhobenen

Endpunkten nicht ausgeschlossen werden. Die fehlende Verblindung hat jedoch keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (60)

Für randomisierte klinische Studien gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib. (17) Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Auf Endpunktebene kann aufgrund des potentiell hohen Verzerrungspotenzials ein „Anhaltspunkt“ abgeleitet werden.

Indirekter Vergleich

Studie ARCHES

Evidenzklassifizierung

Die Studie ARCHES ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid unter Beibehaltung der ADT im Vergleich zu Placebo + ADT bei Patienten mit mHSPC untersuchte. Insgesamt wurden 1.150 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (574 Patienten in die Enzalutamid-Gruppe und 576 Patienten in den Vergleichsarm). Für die vorliegende Fragestellung waren 536 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm und 531 Patienten im Vergleichsarm von Relevanz. Die Patienten in beiden Studienarmen behielten neben der Therapie mittels Enzalutamid bzw. Placebo die bestehende konventionelle ADT 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. Somit ist die Studie hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. (17) Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In der Studie ARCHES wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Das Studiendesign (Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Placebo-kontrolle, 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. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher mit „niedrig" beurteilt, und es kann davon ausgegangen werden, dass das Gesamtergebnis der Studie nicht relevant verzerrt ist.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Neben den Sicherheitsparametern konnten im adjustierten indirekten Vergleich die Endpunkte „Gesamtüberleben (OS)", „Progressionsfreies Überleben (PFS)", „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)", „Zeit bis zur Kastrationsresistenz", Symptomatik/ Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25" und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P" berücksichtigt werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Für randomisierte klinische Studien gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib. (17) Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für alle Endpunkte aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials ein „Hinweis" abgeleitet werden.

Studie ENZAMET

Evidenzklassifizierung

Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde die Studienpopulation der Studie ENZAMET auf diejenigen mHSPC-Patienten eingegrenzt, die keine begleitende Behandlung mit Docetaxel erhielten. Dieses Kriterium erfüllten im Enzalutamid + ADT-Arm insgesamt 309 Patienten bzw. 313 Patienten im NSAA + ADT-Arm, welches der mITT-Population entsprach. Gemäß obiger Darlegung ist die Studie ENZAMET hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. (17) Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene können dem obigen Abschnitt entnommen werden.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde, mit Ausnahme der Fragebögen zum EORTC, welche vom Patienten selbst ausgefüllt werden, für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Durch die Beantwortung der Fragebögen durch die Patienten bei Kenntnis der Studienmedikation ist eine potentielle Verzerrung nicht auszuschließen, weshalb das Verzerrungspotenzial dementsprechend als hoch angenommen wurde. Für die übrigen Endpunkte wird von keiner Verzerrung durch die Kenntnis der Studienmedikation durch den Patienten sowie Prüfarzt ausgegangen, da für diese klar definierte Kriterien zur Bewertung und Beurteilung zur Verfügung stehen sowie eine objektive Erhebung stattfindet.

Für RCTs gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib. (17) Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein „Hinweis“ abgeleitet werden. Für die Endpunkte zum EORTC besteht aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein „Anhaltspunkt“.

Studie STAMPEDE

Evidenzklassifizierung

Die Studie STAMPEDE ist eine multinationale, mehrstufige, mehrarmige und multizentrische, randomisierte Plattformstudie der Phasen II und III (siehe Abbildung 127), welche unter anderem die Wirksamkeit durch Hinzunahme von Docetaxel zur Standardtherapie (ADT) + Prednisolon (Arm C) versus der Standardtherapie (ADT; Arm A) im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom untersuchte. Von den eingeschlossenen Patienten in die Studienarme C und A waren für die vorliegende Nutzenbewertung und den indirekten Vergleich ausschließlich Patienten mit einer metastasierten Erkrankung von Relevanz. Diese umfassten 362 Patienten im Docetaxel + ADT + Prednisolon und 724 Patienten mit einer alleinigen Behandlung einer ADT. Die Studie wurde ohne Verblindung der Prüfinterventionen durchgeführt, d. h., dass der Patient und der behandelnde Arzt über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert waren. Die Studie ist hinsichtlich ihres Designs der

Evidenzstufe Ib zuzuordnen. (17) Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In der Studie STAMPEDE wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Auch für die im Nutzendossier zu Apalutamid veröffentlichen Daten konnten keine weiteren Verzerrungsaspekte beobachtet werden. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden. 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.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Neben dem „Gesamtüberleben (OS)“ konnten durch Hinzuziehung des Nutzendossiers zu Apalutamid noch die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben (PFS)“, „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“, Symptomatik/ Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 bzw. PR25“ sowie die „Sicherheit“ berücksichtigt werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde, mit Ausnahme der Fragebögen zum EORTC, welche vom Patienten selbst ausgefüllt werden, für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Durch die Beantwortung der Fragebögen durch die Patienten bei Kenntnis der Studienmedikation ist eine potentielle Verzerrung nicht ausschließen, weshalb das Verzerrungspotenzial dementsprechend als hoch angenommen wurde. Für die übrigen Endpunkte wird von keiner Verzerrung durch die Kenntnis der Studienmedikation durch den Patienten sowie Prüfarzt ausgegangen, da für diese klar definierte Kriterien zur Bewertung und Beurteilung zur Verfügung stehen sowie eine objektive Erhebung stattfindet.

Für randomisierte klinische Studien gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib. (17) Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und überwiegend auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein „Hinweis“ abgeleitet werden. Für die Endpunkte zum EORTC besteht aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein „Anhaltspunkt“.

Studie CHAARTED

Evidenzklassifizierung

Die Studie CHAARTED ist eine multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie, welche untersuchte, ob bei Patienten mit mHSPC eine frühe Behandlung mit Docetaxel + ADT gegenüber einer alleinigen ADT-Behandlung zu einem längeren Gesamtüberleben führte. Insgesamt wurden 790 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (397 Patienten in die Docetaxel-Gruppe und 393 Patienten in den Vergleichsarm). Die Studie wurde ohne Verblindung der Prüfinterventionen durchgeführt, d. h., dass der Patient und der behandelnde Arzt über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert waren. Die Studie ist hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. (17) Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In der Studie CHAARTED wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden. 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.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde trotz des offenen Studiendesigns für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies liegt darin begründet, dass für die Bewertung des Gesamtüberlebens objektive Erhebungskriterien vorliegen, anhand welcher nicht von einer Beeinflussung der Verzerrung ausgegangen werden kann. Innerhalb der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-P kann eine potentielle Verzerrung aufgrund der Kenntnis der Studienmedikation seitens Patienten sowie Prüfärzten nicht ausgeschlossen werden.

Für randomisierte klinische Studien gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib. (17) Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein „Hinweis“ sowie für die Endpunkte mit einem potentiell hohen Verzerrungspotenzial ein „Anhaltspunkt“ abgeleitet werden.

Fazit

Auf Basis der Studien mit hoher Ergebnissicherheit, die in den adjustierten indirekten Vergleich eingehen, wird für die Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial ein „Hinweis“ sowie für Endpunkte mit einer potentiell hohen Verzerrung ein „Anhaltspunkt“ abgeleitet.

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.

Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber der ZVT einer konventionellen ADT, mit oder ohne einem NSAA (z. B. Bicalutamid, Flutamid), in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon zur *„Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC“* konnte eine direkt vergleichende RCT identifiziert werden, die über die spezifische Selektion eines Patientenkollektives den direkten Vergleich zwischen Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + NSAA + ADT ermöglichte. Darüber hinaus erfolgte die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens zusätzlich über einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher unter Einbeziehung der pivotalen zulassungsbegründenden Studie ARCHES. Nach Beurteilung der Ergebnisse aus direkter und indirekter Evidenz erfolgt eine abschließende Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid + ADT gegenüber der ZVT Docetaxel + ADT + ggf. NSAA.

Der direkte Vergleich erfolgte anhand der Studie ENZAMET, eine multinationale, multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie, mit insgesamt 1.125 erwachsenen Patienten mit einem mHSPC. Im Studiendesign war vorgesehen, dass die

Patienten vor Randomisierung hinsichtlich einer begleitenden Docetaxel-Behandlung beurteilt und zugeordnet wurden. Die Möglichkeit der begleitenden Docetaxel-Therapie ging demnach auch als Stratifizierungsvariable in die Studie ein. Durch die Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie erhalten sollten (309 Patienten in der mITT-Population) sowie derjenigen Patienten im Kontrollarm, welche für eine begleitende Docetaxel-Therapie vorgesehen waren (171 Patienten in der mITT-Population), war ein Vergleich zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel möglich. Durch diese Selektion der Analysepopulation kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Die Aussagekraft der Nachweise für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurde demnach als niedrig eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene kann entsprechend der Methoden des IQWiG bei Vorliegen von einer qualitativ hochwertigen Studie die Aussagekraft für einen Zusatznutzen bei Endpunkten mit einem hohen Verzerrungspotenzial als „Anhaltspunkt“ gewertet werden (siehe auch Abschnitt 4.4.1, Aussagekraft der Nachweise).

Innerhalb des indirekten Vergleichs wurden die Studien ARCHES, ENZAMET (Berücksichtigung derjenigen Patienten je Behandlungsarm, die keine begleitende Docetaxel-Behandlung erhalten haben), STAMPEDE (Studienarm C vs. Studienarm A; M1-Population), und CHAARTED hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulationen (Anwendungsgebiet und demographische Charakteristika), Studiendesign und Vergleichbarkeit des Brückenkomparators, der Operationalisierung und Auswertungsmethode der zugrundeliegenden patientenrelevanten Endpunkte als hinreichend vergleichbar für den Einschluss in den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher angesehen.

Für die vier Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED wurden die nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte identifiziert, die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt und in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen werden können:

Mortalität

- Gesamtüberleben (ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE [M1], CHAARTED)

Morbidität

- Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) (ARCHES, STAMPEDE [M1])
- Zeit bis zur Kastrationsresistenz (ARCHES, CHAARTED)
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (ENZAMET, STAMPEDE [M1])
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 (ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE [M1])

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-P (ARCHES, CHAARTED)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (ENZAMET, STAMPEDE [M1])
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 (ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE [M1])

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (ARCHES, STAMPEDE [M1])
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT (ARCHES, STAMPEDE [M1])
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT (ARCHES, STAMPEDE [M1])
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT (ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE [M1])
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse (ARCHES, STAMPEDE [M1])
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE [M1])

Die Aussagekraft der Nachweise wurde für die betrachteten objektiv erhobenen patientenrelevanten Endpunkte – auch für Studien mit einem *Open-Label*-Design – als hoch eingestuft. Im Falle von subjektiv erhobenen Endpunkten (z. B. EORTC QLQ-C30/PR25) wurde bei Kenntnis der Studienmedikation hingegen ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen, da dieses nicht ausgeschlosen werden kann. Demnach können auf Basis der Studien mit hoher Ergebnissicherheit für die Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial ein „Hinweis“ sowie für Endpunkte mit einer potentiell hohen Verzerrung ein „Anhaltspunkt“ abgeleitet werden.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 und Abschnitt 4.3.2.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientenpopulation mit einem mHSPC aus den Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Die nachfolgende Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens sowie dessen therapeutische Bedeutung unter Berücksichtigung des Schweregrades gemäß AM-NutzenV sowie den Schwellenwerten des IQWiG basieren primär auf den jeweils verfügbaren Ereigniszeitanalysen.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das mHSPC gilt als palliative Therapiesituation, in der eines der primären Therapieziele die Verlängerung des OS darstellt. Folglich stellt eine Verlängerung des OS für diese Patientenpopulation mit begrenzter Überlebensdauer daher einen Endpunkt mit hoher Patientenrelevanz dar.

Innerhalb des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid + ADT und einer begleitenden Behandlung mit Docetaxel + NSAA + ADT ergab sich in der Studie ENZAMET zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein geringeres Auftreten an Todesfällen unter Enzalutamid + ADT (16,2 %) im Vergleich zum Kontrollarm (21,6 %). Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (HR = 0,93 (95 %-KI [0,58; 1,49]; p = 0,7541).

Auch im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs, unter Berücksichtigung der Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED, ergab sich im Gesamtüberleben ein numerischer Vorteil von Enzalutamid + ADT im Vergleich zur ZVT Docetaxel (HR = 0,77 (95 %-KI [0,57; 1,04]), p = 0,0935), welcher nicht von statistischer Signifikanz war. Auf Basis der Studien ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (HR = 0,64 (95 %-KI [0,43; 0,93]), p = 0,0207). Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum OS aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Auf Basis des signifikanten Interaktions-p-Wertes (p = 0,0157) in der durchgeführten Subgruppenanalyse im direkten Vergleich sowie der damit verbundenen medizinischen Rationale ist der Behandlungseffekt in Bezug auf das OS hinsichtlich des Merkmals „Tumorlast“ zu differenzieren. Während sich in der Subgruppe der Patienten mit einer hohen Tumorlast kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, ergab sich in der Subgruppe der Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + NSAA + ADT (HR = 0,30 (95 %-KI [0,12; 0,71]), p = 0,0041). Das Risiko zu

versterben war zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts unter Enzalutamid + ADT um 70 % reduziert. In Übereinstimmung ergab sich auch im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Studien ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED eine Reduktion der Sterbewahrscheinlichkeit um 56 % für diese Subgruppe (HR = 0,44 (95 %-KI [0,23; 0,84]), p = 0,0132).

Die Daten zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ARCHES besitzen zum vorliegenden Datenschnitt vom 14.10.2018 noch keine Aussagekraft, da zur gegenwärtigen finalen Analyse des rPFS bisher nur 12 Todesfälle (7 Patienten bzw. 3,6 % unter Enzalutamid + ADT vs. 5 Patienten bzw. 2,9 % unter Placebo + ADT) in der Population mit niedriger Tumorlast aufgetreten sind. Zu der gleichen Einschätzung gelangt auch die EMA im Rahmen des *Scientific Advice*: *„[…] The number of death events at this point in the trial will be low and is not expected to be adequate to demonstrate a statistically significant survival benefit. […]“*.

Folglich ergibt sich auf Basis der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für die Patienten mit einer niedrigen Tumorlast (Senkung des Risikos zu versterben um 70 %) ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben ist im vorliegenden Indikationsgebiet von großer Patientenrelevanz. Insbesondere im Stadium des mHSPC bedeutet eine Progression beispielsweise die Entwicklung einer Kastrationsresistenz, welche im metastasierten Krankheitsstadium mit einer schlechteren Prognose bzw. mit deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität assoziiert ist sowie mit Morbiditäts-bezogenen Komplikationen und hoher Mortalitätsrate einhergeht und in der Folge weitere Behandlungen erforderlich macht. (31-33)

Im Rahmen des direkten Vergleichs der Studie ENZAMET wurde das PFS anhand zweier unterschiedlicher Auswertungen untersucht, dem rPFS mittels bildgebender Maßnahmen sowie dem cPFS unter Berücksichtigung der Entwicklung von Symptomen und Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie.

Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter einer Enzalutamid + ADT-Behandlung ein um 54 % reduziertes Risiko für eine radiographische Progression im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Die HR war mit einem Wert von 0,46 (95 %-KI [0,29; 0,71]), p = 0,0005) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid + ADT-Gruppe.

Der Vorteil von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + NSAA + ADT wird durch die Auswertung des cPFS gestützt. So traten unter Enzalutamid + ADT (23,9 % [74/309]) weniger Ereignisse einer klinischen Progression auf als unter Docetaxel + NSAA + ADT (58,5 % [100/171]). Folglich ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von

Enzalutamid + ADT (HR = 0,38 (95 %-KI [0,27; 0,54]), p < 0,0001). Der Unterschied wurde im Rahmen der durchgeführten Sensitivitätsanalyse einschließlich Bildgebung bekräftigt (HR = 0,39 (95 %-KI [0,27; 0,54]), p < 0,0001).

Aus dieser bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich für die Patientenpopulation der mHSPC-Patienten ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Symptomatisches progressionsfreies Überleben

Das symptomatische progressionsfreie Überleben basiert auf der Entwicklung von Symptomen, die auf das Fortschreiten der Krebserkrankung zurückzuführen sind. Durch die Erfassung von ausschließlich direkt durch den Patienten spürbaren Symptomen im Zusammenhang mit der Krankheitsprogression ist das symptomatische progressionsfreie Überleben von uneingeschränkter Patientenrelevanz.

In der Studie ENZAMET zeigte sich für Enzalutamid + ADT ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Docetaxel + MAB (HR = 0,57 (95 %-KI [0,36; 0,90]), p = 0,0151). Demnach war das Risiko für die Entwicklung einer symptomatische Krankheitsprogression im Enzalutamid-Behandlungsarm um 43 % reduziert.

Für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ liegt folglich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT vor.

PSA-Wert

Der PSA-Wert ist innerhalb der relevanten Leitlinien ein zentrales Element für die Therapiesteuerung und dient zur Bemessung der Aggressivität des Prostatakarzinoms bis hin zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit. Folglich kann die Beurteilung des PSA-Wertes für die vorliegenden Patienten als relevant erachtet werden.

Hinsichtlich des PSA-Wertes war im direkten Vergleich in beiden Auswertungen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber der Behandlung mit Docetaxel + NSAA + ADT zu beobachten.

Somit war das Risiko für eine PSA-Progression unter Enzalutamid + ADT um 60 % reduziert (HR = 0,40 (95 %-KI [0,29; 0,56]), p < 0,0001) und auch die Zeit bis zur einer nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml war um mediane 5,26 Monate kürzer unter Enzalutamid + ADT im Vergleich zum Kontrollarm (HR = 1,56 (95 %-KI [1,19; 2,06]), p = 0,0013).

Insgesamt ergibt sich aus der Senkung des Risikos für eine PSA-Progression um 60 % und der Verkürzung der Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes im Median um 5,26 Monate ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** für die Patientenpopulation der mHSPC-Patienten.

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

Die Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie steht in direktem Zusammenhang mit der Krankheitsprogression und ist daher für die Betroffenen von hoher Patientenrelevanz.

Im Rahmen des direkten Vergleichs zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der ENZAMET-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT. Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde dabei lediglich im Docetaxel + NSAA + ADT-Arm mit 25,76 Monaten (95 %-KI [22,08; 35,91]) erreicht. Die Patienten unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine um 64 % reduzierte Wahrscheinlichkeit auf im Untersuchungszeitraum eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen (HR = 0,36 (95 %-KI [0,25; 0,52]), p < 0,0001). Das Ergebnis der Primäranalyse konnte auf Basis der Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der aufgetretenen Todesfälle bestätigt werden (HR = 0,43 (95 %-KI [0,30; 0,60]), p < 0,0001).

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT ist hinsichtlich der „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ auf Ebene der mHSPC-Patienten als ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** einzustufen.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Neben einem direkten Zusammenhang einer Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie mit einer Krankheitsprogression, ist eine Chemotherapie vor allem auch mit starken Nebenwirkungen behaftet, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten negativ beeinflusst.

Im direkten Vergleich der Studie ENZAMET wurde die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie in beiden Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht. Insgesamt erhielt unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT (11,7 %) ein geringerer Anteil an Patienten eine nachfolgende zytotoxische Chemotherapie im Vergleich zum Docetaxel + NSAA + ADT-Arm (19,3 %). Eine Behandlung mit Enzalutamid + ADT wies einen numerischen Vorteil auf, welcher jedoch nicht statistisch signifikant war (HR = 0,75 (95 %-KI [0,45; 1,28]), p = 0,2941). Dieses Ergebnis bestätigte sich zudem unter Einbeziehung der aufgetretenen Todesfälle (HR = 0,78 (95 %-KI [0,51; 1,20]), p = 0,2536).

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ liegt folglich **kein Zusatznutzen** zwischen Enzalutamid und der ZVT vor.

Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)

Skelettbezogene Komplikationen tragen wesentlich zum Beschwerdebild der metastasierten Prostatakarzinom-Patienten bei und reduzieren dessen Lebensqualität massiv. Zu dieser Einschätzung der Patientenrelevanz kommt ebenso der G-BA in vorherigen Nutzenbewertungen. (29, 30)

Eine Beurteilung des Auftretens von SSE konnte lediglich im Rahmen des indirekten Vergleichs auf Basis der Studien ARCHES und STAMPEDE (M1) vorgenommen werden. Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigt für den Endpunkt SSE einen numerischen Vorteil zugunsten von Enzalutamid im Vergleich zur ZVT Docetaxel, ohne statistisch signifikant zu sein (HR = 0,78 (95 %-KI [0,48; 1,26]), p = 0,3101).

Für den Endpunkt SSE liegt folglich **kein Zusatznutzen** zwischen Enzalutamid und der ZVT bei mHSPC-Patienten vor.

Zeit bis zur Kastrationsresistenz

Wie bereits beim Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ausgeführt, ist die Entwicklung einer Kastrationsresistenz mit bedeutenden Verschlechterungen des OS sowie auch der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert.

Die Beurteilung der Zeit bis zum Eintreten der Kastrationsresistenz wurde ausschließlich in der Studie ARCHES und CHAARTED erhoben, was eine Bewertung lediglich im Rahmen des indirekten Vergleichs ermöglichte.

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ mit einer HR von 0,44 (95 %-KI [0,33; 0,60], p < 0,0001) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel. Die Patienten in der Enzalutamid +ADT-Gruppe weisen im Vergleich zu den Patienten im Docetaxel + ADT-Arm ein um 56 % geringeres Risiko für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz auf.

Insgesamt ergibt sich aus der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (erhebliche Reduktion des Risikos für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz um 56 %) für Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Symptomatik

Die Beurteilung der Symptomatik ist für die Patienten *per se* als patientenrelevant zu betrachten, da diese als belastend empfunden werden und das tägliche Leben einschränken können.

In Bezug auf den krankheitsspezifischen Fragebogen des EORTC QLQ-C30 konnte im direkten Vergleich auf Basis der Studie ENZAMET in keiner der Dimensionen zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein statistisch signifikanter Unterschied im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Bei einem etwas größeren Anteil der Dimensionen ergab sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Bei Betrachtung der kontinuierlichen Auswertung auf Basis eines MMRM-Modells konnte hingegen bei drei Dimensionen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid festgestellt werden („Fatigue“: LS-MD = 5,16 (95 %-KI [2,36; 7,96]), p < 0,001; „Atemnot“: LS-MD = 4,56 (95 %-KI [1,35; 7,76]), p = 0,005 und „Appetitverlust“: LS-MD = 3,28 (95 %-KI [0,57; 5,99]), p = 0,018). Allerdings waren alle diese Unterschiede nicht klinisch relevant, da das Konfidenzintervall zum *Hedges´ g* jeweils nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag. Betrachtet man zudem den grafischen Verlauf der Veränderung der Symptomatik, so fällt auf, dass es im Zeitraum der Docetaxel + NSAA + ADT-Gabe zu einer stärkeren Verschlechterung der Symptomatik als unter Enzalutamid + ADT kam.

Hinsichtlich der Prostatakarzinom-spezifischen Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25, konnte in der Studie ENZAMET zum vorliegenden Datenschnitt lediglich bei der Dimension Miktionsbeschwerden ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 1,66 (95 %-KI [1,21; 2,28]), p = 0,0014). Innerhalb der kontinuierlichen Auswertung auf Basis des MMRM-Modells zeigte sich auch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT.

Innerhalb des adjustierten indirekten Vergleichs lagen Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 für die Studien ENZAMET und STAMPEDE (M1) sowie für den EORTC QLQ-PR25 für die Studien ARCHES, ENZAMET und STAMPEDE (M1) vor. Basierend auf den publizierten Daten war eine Auswertung zur Veränderung zu Woche 48 gegenüber *Baseline* anhand eines MMRM-Modells möglich.

In Bezug auf die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 lag zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied in der Dimension „Übelkeit und Erbrechen“ (MD: 3,51 (95 %-KI [0,32; 6,70]), p = 0,0306) zuungunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber der ZVT Docetaxel + ADT vor. Eine Beurteilung der klinischen Relevanz anhand des *Hedges´g* war auf Basis der vorhandenen Daten nicht möglich. Betrachtet man sich jedoch die Mittelwertdifferenzen unter Docetaxel zur Dimension „Übelkeit und Erbrechen“ zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten, so fällt auf, dass sich unter Docetaxel bis Woche 36 eine höhere Symptomatik als unter einer ADT zeigte. Erst nach den sechs Zyklen der Behandlung mit Docetaxel zeigte sich eine geringere Symptomatik unter Docetaxel, die durch die

unterschiedliche Wahrnehmung nach der Behandlung bedingt sein kann. Für die übrigen Dimensionen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid und Docetaxel.

Im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 wurden unter Berücksichtigung der Studien ARCHES, ENZAMET und STAMPEDE (M1) für keine Dimension zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Enzalutamid im Vergleich zu Docetaxel festgestellt.

Auf Basis der gemeinsamen Beurteilung von direkter und indirekter Evidenz ergibt sich für für den Endpunkt „Symptomatik“ auf Ebene der mHSPC-Patienten **kein Zusatznutzen** zwischen Enzalutamid und der ZVT.

EQ-5D VAS

Mittels der VAS des EQ-5D schätzen die Patienten selbständig auf einer Skala von 0–100 ihren Gesundheitszustand ein, worin sich unmittelbar die Belastung der Patienten z. B. bedingt durch eine ausgeprägte Symptomatik widerspiegelt. Da im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine Verbesserung des Gesundheitszustandes nicht mehr möglich ist, liegt das primäre Ziel darin, den noch guten Gesundheitszustand so lange wie möglich zu erhalten.

Innerhalb der Studie ENZAMET ergab sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes für den direkten Vergleich weder auf Basis des Schwellenwertes von 7 mm (HR = 0,90 (95 %-KI [0,68; 1,19]), p = 0,4575) noch auf Basis von 10 mm (HR = 0,95 (95 %-KI [0,72; 1,27]), p = 0,7436) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies bestätigte sich zudem anhand der kontinuierlichen Auswertung auf Basis des MMRM-Modells.

Für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ liegt folglich **kein Zusatznutzen** zwischen Enzalutamid und der ZVT vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im vorliegenden Erkrankungsstadium der Patienten kommt der Lebensqualität eine besondere Rolle zu. In der palliativen Situation wechselt das Behandlungsziel von der Heilung der Erkrankung hin zur Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomvermeidung/-kontrolle.

Während im direkten Vergleich die Bewertung der Lebensqualität auf den EORTC-Fragebogen (ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE [M1]) beschränkt war, erfolgte die Bewertung im

adjustierten indirekten Vergleich zusätzlich anhand des FACT-P für die Gesamtpunktzahl (ARCHES, CHAARTED).

In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 konnte in keiner der Dimensionen auf Basis der Ereigniszeitanalyse zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Bei einem etwas größeren Anteil der Dimensionen ergab sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Im Gegensatz zur Ereigniszeitanalyse konnte anhand des MMRM-Modells für die Lebensqualitätsskala „Kognitive Funktion“ (LS-MD = -3,79 (95 %-KI [-6,57; -1,01]), p = 0,008) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT beobachtet werden, welcher allerdings oberhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag und damit keine klinische Relevanz aufwies. Auch für die Prostatakarzinom-spezifische Lebensqualität konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Die Ergebnisse zum EORTC im direkten und indirekten Vergleich sind als konsistent zu werten. Auch auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs ergab sich in keiner der Dimensionen des EORTC QLQ-C30 bzw. PR25 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid und Docetaxel.

Hinsichtlich des FACT-P ergab sich im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zu Monat 3, 6 und 9 hinsichtlich des FACT-P kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Studien ARCHES und CHAARTED. Zu Monat 12 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT (MD = -4,67 (95 %-KI [-8,85; -0,49]), p = 0,0284) beobachtet werden, welcher jedoch nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (SMD = -0,26 (95 %-KI [-0,50; -0,03]), p = 0,0293) lag, sodass Enzalutamid + ADT und Docetaxel + ADT hinsichtlich der FACT-P – Gesamtpunktzahl als vergleichbar angesehen werden können.

Insgesamt lässt sich demnach für keinen Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein klinisch relevanter Effekt nachweisen, weshalb folglich **kein Zusatznutzen** von Enzalutamid gegenüber der ZVT vorliegt.

Sicherheit

Unerwünschte Wirkungen stellen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten dar, der zu Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann.

Hinsichtlich der UE zeigten sich fast ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid, welche nachfolgend dargestellt werden. Im direkten Vergleich erfolgte die Bewertung der Sicherheit anhand der Studie ENZAMET, in welcher die unterschiedlichen Beobachtungsdauern mittels Expositionszeit-adjustierten Analysen sowie für

die SUE mittels Ereigniszeitanalysen berücksichtigt wurden. Im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher erfolgte die Beurteilung anhand von Ereigniszeitanalysen unter Einschluss der Studien ARCHES und STAMPEDE (M1). Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse konnte zusätzlich die Studie ENZAMET in den indirekten Vergleich einbezogen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Im direkten Vergleich zur Studie ENZAMET wiesen zum Zeitpunkt des Datenschnittes fast alle Patienten in beiden Behandlungsarmen (98,4 %: Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm vs. 96,2 %: Docetaxel + NSAA + ADT-Gruppe) ein UE auf. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Expositionsdauer auf Basis der Anzahl an aufgetretenen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT (IRR = 0,67 (95 %-KI [0,57; 0,79]), $p < 0,0001$). Dieser Unterschied bestätigte sich ebenfalls im Rahmen der progressionsbereinigten Analyse (IRR = 0,67 (95 %-KI [0,57; 0,79]), $p < 0,0001$)

Auch im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher auf Basis der Studien ARCHES und STAMPEDE (M1) ergab sich über den Brückenkomparator der ADT ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT. Das Risiko für das Auftreten eines UE wurde unter Enzalutamid + ADT um 60 % reduziert (HR = 0,40 (95 %-KI [0,33; 0,48]), $p < 0,0001$). Die Ergebnisse aus direkter und indirekter Evidenz sind somit als konsistent zu beurteilen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die im direkten Vergleich betrachteten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ergaben überwiegend statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber einer Behandlung mit Docetaxel + NSAA + ADT. Während sich dieser Vorteil für die Ereignisse „Fatigue“, „Bewusstlosigkeit“ und „Ausschlag“ auf die Gesamtanzahl sowie die nicht schweren Ereignisse beschränkte, erwies sich Enzalutamid + ADT in Bezug auf die Abnahme der Neutrophilenzahl ebenfalls für die schweren und schwerwiegenden Ereignisse als vorteilhaft (siehe Tabelle 4-283). In Bezug auf das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen konnte für die Gesamtanzahl an Ereignissen sowie die nicht schweren Ereignisse ein statistisch signifikant höheres Auftreten unter Enzalutamid + ADT beobachtet werden.

Eine Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse war im Rahmen des durchgeführten indirekten Vergleichs nicht möglich.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term

Auch bezüglich der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich innerhalb des direkten Vergleichs eine Vielzahl an statistisch signifikanten Vorteilen für eine Behandlung mit Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT + ggf. NSAA. Diese waren nicht nur für die Gesamtheit an Ereignissen zu beobachten, sondern zeigten teils auch eine schwere und schwerwiegende Ausprägung (siehe Tabelle 4-283).

Tabelle 4-283: Übersicht der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT im direkten und indirekten Vergleich

Endpunkte	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid**	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten Docetaxel + ADT + ggf. NSAA**
UE von besonderem Interesse	• Abnahme der Neutrophilenzahl (gesamt, nicht schwer, schwer, schwerwiegend)[a] • Fatigue (gesamt, nicht schwer)[a] • Bewusstlosigkeit (gesamt, nicht schwer)[a] • Ausschlag (gesamt, nicht schwer)[a]	• Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (gesamt, nicht schwer)[a]
Unerwünschte Ereignisse	• Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)[a, b] o Fatigue (PT)[a, b] o Schmerz (PT)[a] o Ödem peripher (PT)[a] o Grippeähnliche Erkrankung (PT)[a] o Fieber (PT)[a, b] • *Gefäßerkrankungen (SOC)* o Hitzegefühl (PT)[a] • *Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)* o Myalgie (PT)[a] o Schmerz in einer Extremität (PT)[b] • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)[a, b] o Übelkeit (PT)[a, b] o Diarrhö (PT)[a, b] o Stomatitis (PT)[a] o Erbrechen (PT)[a] o Abdominalschmerzen (PT)[b] o Obstipation (PT)[b] o Dyspepsie (PT)[b] • Erkrankungen des Nervensystems (SOC)[a, b] o Periphere sensorische Neuropathie (PT)[a] o Periphere Neuropathie (PT)[b] o Geschmacksstörungen (PT)[a] o Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)[a] • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)[a, b] o Alopezie (PT)[a] o Trockene Haut (PT)[b]	• Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)[b] o Gynäkomastie (PT)[a, b] • Gefäßerkrankungen (SOC)[b] o Hitzewallung (PT)[b] • *Erkrankungen des Nervensystems* (SOC) o Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)[a]

Endpunkte	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten Docetaxel + ADT + ggf. NSAA

	• Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)[a, b]
	  ○ Hautinfektion (PT)[a]
	  ○ Harnwegsinfektion (PT)[a]
	  ○ Pneumonie (PT)[b]
	  ○ Infektionen der oberen Atemwege (PT)[b]
	• Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)[a, b]
	  ○ Husten (PT)[a, b]
	  ○ Dyspnö (PT)[b]
	• Untersuchungen (SOC)[a]
	  ○ Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)[a]
	  ○ ALT erhöht (PT)[a]
	• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)[a, b]
	  ○ Anämie (PT)[a, b]
	  ○ Febrile Neutropenie (PT)[a]
	• Herzerkrankungen (SOC)[b]
	• Augenerkrankungen (SOC)[b]
	• Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)[b]
	  ○ Hypokaliämie (PT)[b]	

Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse	• Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)[a, b]
	• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)[a, b]
	  ○ Febrile Neutropenie (PT)[a]
	• Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)[a, b]
	• Untersuchungen (SOC)[a]
	  ○ Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)[a]
	• Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)[a]
	• Herzerkrankungen (SOC)[b]	

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)[a, b] ○ Febrile Neuropathie (PT)[a] • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)[a, b] • Herzerkankungen (SOC)[b] • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)[b]	

Endpunkte	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten Docetaxel + ADT + ggf. NSAA
Kursiv geschriebene SOC weisen keine statistische Signifikanz auf, sondern dienen der Zuordnung der *Preferred Terms* zur jeweiligen SOC. a: direkter Vergleich b: indirekter Vergleich Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class;* SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Insgesamt lässt sich aus den Auswertungen zu den SOC und PT ableiten, dass sich hinsichtlich der Sicherheit fast ausschließlich Vorteile unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT gegenüber einer Chemohormontherapie mit Docetaxel + ADT bzw. MAB zeigen. Während sich die Behandlung mit Enzalutamid insbesondere vorteilhaft in Bezug auf die unter Docetaxel auftretenden Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen zeigte, handelte es sich bei den vier vorhandenen Nachteilen unter Enzalutamid + ADT um die in der Fachinformation aufgeführten Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC), einschließlich des zugehörigen PT einer Gynäkomastie, dem PT – Erinnerungsvermögen eingeschränkt und einer Hitzewallung (PT) von nicht schwerer Ausprägung. (1)

Enzalutamid erweist sich vortheilhaft in Bezug auf die Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z. B. Neutropenie, Anämie, Febrile Neutropenie), Erkrankungen des Nervensystems (u. a. periphere oder periphere sensorische Neuropathie), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (z. B. Husten), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit), Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (z. B. Alopezie) sowie auch allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (z. B. Grippeartige Symptome, Fieber), welche teils zusätzlich von schwerer und schwerwiegender Ausprägung sind. (2) Von besonderer Relevanz für die Patienten ist unter anderem auch das geringere Auftreten von Chemotherapie-induzierten peripherer Neuropathien, die durch Schädigungen der Strukturen des Nervensystems hervorgerufen werden. So leiden viele Patienten auch noch Monate bis Jahre nach einer Docetaxel bzw. Chemotherapie-Behandlung an den äußerst unangenehmen Beschwerden, die Leid verursachen und damit die Lebensqualität erheblich einschränken. (3-6)

Weiterhin zeigt sich der Vorteil von Enzalutamid + ADT hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Docetaxel + MAB nicht nur unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer von sechs Zyklen im Docetaxel + MAB-Behandlungsarm, sondern der Behandlungseffekt wird in der Langzeitauswertung einschließlich der nachfolgenden NSAA + ADT-Behandlung (HR = 0,64 (95 %-KI [0,45; 0,91]), p = 0,0119) bestätigt. Folglich sind die Vorteile unter Enzalutamid + ADT auch deutlich nach Absetzen der Docetaxel-Behandlung nachweisbar.

Das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) kommt im *Assessment Report* der Zulassungserweiterung zu Docetaxel zur Behandlung von mHSPC-Patienten zu der Schlussfolgerung, dass die berichteten UE konsistent mit dem generellen Sicherheitsprofil von

Docetaxel sind. Auch das in der Literatur beschriebene erhöhte Auftreten von schweren Neutropenien sowie komplizierten Neutropenien findet sich in den Zulassungsstudien (STAMPEDE [M1], CHAARTED, GETUG-AFU 15) wieder. (7) Die Häufigkeit der in der Fachinformation von Docetaxel genannten UE liegt im Docetaxel-Behandlungsarm der Studie ENZAMET überwiegend in einem ähnlichen Bereich wie in den anderen Studien (siehe Tabelle 4-8). Dies zeigt sich aber unter anderem insbesondere auch in der Häufigkeit des Auftretens von schweren UE nach CTCAE Grad ≥ 3, welche hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (15,6 % ENZAMET vs. 15 % STAMPEDE) sowie der SOC Gastrointestinale Erkrankungen (4,4 % ENZAMET vs. 5 % STAMPEDE) in beiden Studien als vergleichbar angesehen werden können. (7) Weiterhin ist auch das Auftreten einer febrilen Neutropenie nach CTCAE Grad ≥ 3 mit 15,6 % vergleichbar zur Häufigkeit in den Zulassungsstudien zu Docetaxel beim mHSPC (6,1 %–15 %). (7-10)

Tabelle 4-284: Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens der aus der Fachinformation bekannten Nebenwirkungen in den Docetaxel-Behandlungsarmen ausgewählter mHSPC-Studien

Ereignis	**Docetaxel-Arm Studie ENZAMET**	**Docetaxel-Arm Studie GETUG-AFU 15**	**Docetaxel-Arm Studie STAMPEDE**
Febrile Neutropenie	15,6 %	8 %	15 %
Anämie	18,8 %	72 %	30 %
Fatigue	61,9 %	74 %	–
Übelkeit	15,0 %	29 %	24 %
Erbrechen	5,0 %	8 %	9 %
Diarrhö	20,0 %	31 %	35 %
Stomatitis	10,0 %	8 %	28 %
Alopezie	21,9 %	54 %	–
Sensorische Neuropathie	18,8 %	29 %	–
Husten	10,6 %	14 %	11 %
Hitzewallung	38,8 %	37 %	61 %
Quelle: (7-9) Ergebnisse zur Studie CHAARTED liegen ausschließlich nach CTCAE Grad ≥ 3 vor. Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase			

Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse

Eine differenzierte Auswertung nach nicht schweren (CTCAE Grad < 3) UE konnte lediglich im Rahmen des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid + ADT und Docetaxel + NSAA + ADT durchgeführt werden. Angaben zum Endpunkt waren in den Fremdstudien, die in den indirekten Vergleich eingegangen sind, nicht verfügbar.

Analog zu der Gesamtheit an UE erfuhren auch nahezu alle Patienten in der Studie ENZAMET im Behandlungsarm mit einem Anteil von 98,1 % (314/320) und im Kontrollarm mit einem ähnlichen Anteil von 94,3 % (149/158) ein nicht schweres (CTCAE Grad < 3) UE. Im Rahmen der Expositionszeit-adjustierten Analyse auf Basis der Anzahl an aufgetretenen Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (IRR = 0,70 (95 %-KI [0,59; 0,83]), p < 0,0001) zugunsten von Enzalutamid + ADT im Vergleich zum Docetaxel + NSAA + ADT-Arm, welcher anhand der progressionsbereinigten Auswertung bestätigt wurde.

Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse

In Bezug auf den Endpunkt der schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE ergab sich im direkten und indirekten Vergleich von Enzalutamid gegenüber Docetaxel ein konsistentes Bild. Innerhalb beider Vergleiche erwies sich Enzalutamid als statistisch signifikant überlegen.

Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE wiesen in der Studie ENZAMET ein wenig mehr als die Hälfte aller Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm mit einem Anteil von 50,9 % (163/320) auf. Im Kontrollarm war dieser Anteil mit 40,5 % (64/158) niedriger, jedoch ist dieser Anteil auch in einer wesentlich kürzeren Beobachtungsdauer aufgetreten. Unter Berücksichtigung der Adjustierung mittels Expositionszeit konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid + ADT beobachtet werden (IRR = 0,33 (95 %-KI [0,23; 0,46]), p < 0,0001).

Innerhalb des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher konnte für die Behandlung mit Enzalutamid + ADT im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel + ADT über den Brückenkomparator der ADT ein um 64 % geringeres Risiko für das Auftreten eines UE nach CTCAE Grad ≥ 3 beobachtet werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR = 0,36 (95 %-KI [0,26; 0,52]), p < 0,0001).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Enzalutamid + ADT erwies sich auch in Bezug auf die SUE als vorteilhaft gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

So ergab sich in der Studie ENZAMET unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT bei einer Rate an SUE von 36,6 % im Vergleich zu 29,7 % in der Docetaxel + NSAA + ADT-Gruppe ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT in der Ereigniszeitanalyse (HR = 0,32 (95 %-KI [0,20; 0,52]), p < 0,0001).

Auch im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher konnte für die Behandlung mit Enzalutamid + ADT im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel + ADT ein deutlicher Vorteil im Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beobachtet werden. So konnte ein um 90 % geringes Risiko für das Auftreten eines SUE zum Zeitpunkt des Datenschnittes beobachtet werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 0,10 (95 %-KI [0,06; 0,17]), p < 0,0001).

Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse

Angaben zu den Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE lagen lediglich für den direkten Vergleich vor. Innerhalb der Studie ENZAMET ergab sich zwar ein numerischer Vorteil unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + NSAA + ADT, welcher jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (HR = 0,39 (95 %-KI [0,13; 1,12]), p = 0,0809).

Aus der deutlichen Vermeidung des Auftretens von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Enzalutamid + ADT sowie der gleichgerichteten Ergebnisse aus direkter und indirekter Evidenz (auch in ihrer deutlichen Effektstärke), ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich**.

Subgruppenebene

Im Rahmen der insgesamt 570 durchgeführten Subgruppenanalysen innerhalb des direkten Vergleiches konnten 24 Belege für eine Interaktion beobachtet werden.

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Alter“ handelt es sich bei insgesamt nur einer auftretenden Effektmodifikation wahrscheinlich um einen Zufallseffekt. Auch in Bezug auf das Subgruppenmerkmal „Region“ ist von keiner systematischen Effektmodifikation auszugehen, die durch eine medizinische Rationale gestützt werden könnte.

Die statistisch signifikante Effektmodifikation beim Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ für das Subgruppenmerkmal „Tumorlast“ ist hingegen als klinisch relevant zu erachten. Bei den Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ergab sich für das OS ein statistisch signifikanter Vorteil unter Enzalutamid + ADT gegenüber der ZVT Docetaxel. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes war für die Patienten mit niedriger Tumorlast unter Enzalutamid + ADT die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 70 % (direkter Vergleich – Studie ENZAMET) bzw. 56 % (adjustierter indirekter Vergleich – Studien ENZAMET, STAMPEDE [M1], CHAARTED) reduziert. Diese gleichgerichteten deutlichen Vorteile aus direkter und indirekter Evidenz erhöhen insgesamt die Aussagesicherheit. Gestützt wird die positive Wirksamkeit von Enzalutamid + ADT bei Patienten mit einer niedrigen Tumorlast durch die ergänzenden Effektmodifikationen und Effekte im Rahmen der Morbiditätsendpunkte.

Dass es sich bei der vorliegenden Effektmodifikation zur Tumorlast hinsichtlich des OS um einen klinisch relevanten Effekt handelt, wird durch die gegenwärtige Evidenzlage zur

Wirksamkeit von Docetaxel bei Patienten mit einer niedrigen Tumorlast sowie der gegenwärtigen Aussagen in den Leitlinien gestützt. So soll gemäß der S3-Leitlinie bei mHSPC-Patienten eine Einteilung nach Tumorlast erfolgen und die Empfehlungen hinsichtlich des Einsatzes von Docetaxel sind entsprechend differenziert. Dabei ist die Empfehlung bei Patienten mit niedriger Tumorlast auf Basis der Evidenzlage deutlich abgeschwächt. (11) Für mHSPC-Patienten mit einer niedrigen Tumorlast besteht keine klare Evidenz, die eine Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Docetaxel zur ADT nachweist. Insgesamt wurden seit dem Jahr 2016 drei Studien mit Ergebnissen zum Langzeitüberleben von mHSPC-Patienten veröffentlicht, die mit ADT im Vergleich zu ADT und Docetaxel behandelt wurden. In keiner der drei Studien GETUG-AFU 15 (12), CHAARTED (13) und STAMPEDE (14) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied beim OS zwischen den Behandlungsarmen in der Subgruppe mit niedriger Tumorlast beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2.1). In der Studie CHAARTED (13) wurde zudem eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Tumorlast festgestellt, die wiederum in einer Meta-Analyse der Studien GETUG-AFU 15 und CHAARTED (15) bestätigt wurde.

Folglich ist auf Basis der klinischen Evidenz eine differenzierte Betrachtung der Patienten mit niedriger Tumorlast notwendig. Auch bei den Morbiditätsendpunkten rPFS, cPFS, symptomatisches PFS, PSA PFS sowie der Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie / zytotoxischen Chemotherapie zeigten sich Effektmodifikationen durch das Merkmal Tumorlast, mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Enzalutamid + ADT in der Subgruppe mit niedriger Tumorlast. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit konnten keine Effektmodifikationen durch die Tumorlast festgestellt werden. Die Ergebnisse der Hauptebene sind somit für die Endpunktkategorien der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit auf das Patientenkollektiv mit einer niedrigen Tumorlast übertragbar.

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnten anhand der verfügbaren Daten nur für einzelne Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Diese beschränkten sich auf die Merkmale „Tumorlast“ und „Nur Knochenmetastasen“. Für letztere ergab sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation beim Gesamtüberleben. Insgesamt lassen sich jedoch ausschließlich für die „Tumorlast“ Schlüsse aus den Subgruppenanalysen ziehen.

Zusammenfassende Ableitung des Zusatznutzens für die relevante Patientenpopulation

Mortalität: erheblicher Zusatznutzen für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast

Innerhalb des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid + ADT und einer Behandlung mit Docetaxel + NSAA + ADT ergab sich in der Studie ENZAMET zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts ein geringeres Auftreten an Todesfällen unter Enzalutamid + ADT (16,2 %) im Vergleich zum Kontrollarm (21,6 %). Der Unterschied im OS zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR = 0,93 (95 %-KI [0,58; 1,49]), p = 0,7541).

Auch im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs, unter Berücksichtigung der Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED, ergab sich im Gesamtüberleben ein numerischer Vorteil von Enzalutamid + ADT im Vergleich zur ZVT Docetaxel (HR = 0,77 (95 %-KI [0,57; 1,04]), p = 0,0935), welcher nicht von statistischer Signifikanz war. Auf Basis der Studien ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (HR = 0,64 (95 %-KI [0,43; 0,93]), p = 0,0207). Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum OS aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Auf Basis des signifikanten Interaktions-p-Wertes (p = 0,0157) in der durchgeführten Subgruppenanalyse im direkten Vergleich sowie der damit verbundenen medizinischen Rationale ist der Behandlungseffekt in Bezug auf das OS hinsichtlich des Merkmals „Tumorlast“ zu differenzieren. Während sich in der Subgruppe der Patienten mit einer hohen Tumorlast kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, ergab sich in der Subgruppe der Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + NSAA + ADT (HR = 0,30 (95 %-KI [0,12; 0,71]), p = 0,0041). Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts unter Enzalutamid + ADT um 70 % reduziert. In Übereinstimmung ergab sich auch im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Studien ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED eine Reduktion der Sterbewahrscheinlichkeit um 56 % für diese Subgruppe (HR = 0,44 (95 %-KI [0,23; 0,84]), p = 0,0132).

Die Daten zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ARCHES besitzen zum vorliegenden Datenschnitt vom 14.10.2018 noch keine Aussagekraft, da zur gegenwärtigen finalen Analyse des rPFS bisher nur 12 Todesfälle (7 Patienten bzw. 3,6 % unter Enzalutamid + ADT vs. 5 Patienten bzw. 2,9 % unter Placebo + ADT) in der Population mit niedriger Tumorlast aufgetreten sind. Zu der gleichen Einschätzung gelangt auch die EMA im Rahmen des *Scientific Advice*: *„[…] The number of death events at this point in the trial will be low and is not expected to be adequate to demonstrate a statistically significant survival benefit. […]“.*

Folglich ergibt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Mortalität für die mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität: erheblicher Zusatznutzen

In der Nutzenkategorie Morbidität können zum Datenschnitt vom 14.10.2018 (ARCHES) bzw. Datenschnitt vom 28.02.2019 (ENZAMET) folgende positive Effekte zugunsten von Enzalutamid festgestellt werden:

- Direkte Evidenz:
  - Senkung des Risikos für eine radiographische Progression um 54 %;
  - Senkung des Risikos für eine klinische Progression um 62 %;
  - Senkung des Risikos für eine symptomatische Progression um 43 %;
  - Senkung des Risikos für eine PSA-Progression um 60 %;
  - Verbesserung des Erreichens einer nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml um 36 %;
  - eine um 64 % reduzierte Wahrscheinlichkeit im Untersuchungszeitraum eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen.
- Indirekte Evidenz:
  - Senkung des Risikos für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz um 56 %;

Unter Berücksichtigung der besseren Tumorkontrolle unter Enzalutamid lässt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für alle mHSPC-Patienten ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: kein Zusatznutzen

Innerhalb der Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich nur vereinzelte signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, welche nicht konsistent in beiden Auswertungen (Ereigniszeitanalyse bzw. MMRM-Modell) oder von keiner klinischen Relevanz waren.

Sicherheit: erheblicher Zusatznutzen

Insgesamt weisen die Auswertungen zur Sicherheit im direkten und adjustierten indirekten Vergleich nahezu ausschließlich gleichgerichtete positive Effekte zugunsten von Enzalutamid + ADT über alle erfassten Ereignisse hinweg auf. Ausnahmen stellen nur vereinzelte SOC/PT dar. Dies unterstreicht zum einen das etablierte Sicherheitsprofil von Enzalutamid und hebt zum anderen die statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Enzalutamid gegenüber Docetaxel in der Nutzendimension Sicherheit hervor.

Enzalutamid erweist sich unter anderem vorteilhaft in Bezug auf die Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z. B. Anämie, febrile Neutropenie), Erkrankungen des Nervensystems (u. a. periphere und periphere sensorische Neuropathie), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit) sowie auch Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (z. B. Alopezie), welche teils zusätzlich von schwerer und schwerwiegender Ausprägung sind.

Insbesondere ergibt sich die klinisch relevante Überlegenheit von Enzalutamid durch die Verminderung der besonders relevanten schweren (CTCAE ≥ 3) UE und SUE, welche sich im direkten und im adjustierten indirekten Vergleich gleichermaßen feststellen ließen. Es zeigen sich nicht nur deutliche, positive Effekte durch Enzalutamid für die Gesamtanzahl an schweren UE und SUE, sondern diese spiegeln sich ebenfalls auf Ebene der SOC und PT wider. Während sich die Vorteile unter Enzalutamid hinsichtlich der schweren UE auf die Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC), Untersuchungen (SOC) inkl. Neutrophilenzahl erniedrigt (PT), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) und Neutropenie (PT) beziehen, können die Vorteile hinsichtlich Infektionen und parasitärer Erkrankungen (SOC), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) inkl. der febrilen Neutropenie (PT) und Herzerkrankungen (SOC) in Bezug auf die schweren UE und SUE beobachtet werden. Weiterhin ist das Auftreten von schwerwiegenden allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) unter Enzalutamid relevant reduziert.

Der Vorteil von Enzalutamid in Bezug auf die SUE ist auch bei einer längeren Beobachtungsdauer über die Docetaxel-Behandlung hinaus nachweisbar. So zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil gegenüber Docetaxel auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse einschließlich der NSAA + ADT-Behandlung nach Ende der Docetaxel-Behandlung.

Insgesamt ist daher die sowohl in direkter als auch in indirekter Evidenz gezeigte deutliche Vermeidung von schweren UE und schwerwiegenden Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen sowie die nachgewiesenen Langzeitvorteile für die Patienten im vorliegenden palliativen Krankheitsstadium als **erheblicher therapierelevanter Nutzen** anzusehen.

Zusammenschau:

Die Zusammenschau des statistisch signifikant positiven Effektes bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast im Bereich der Mortalität sowie der statistisch signifikant positiven Effekte bei allen mHSPC-Patienten im Bereich der Morbidität und Sicherheit, welche durch die direkte und indirekte Evidenz gestützt werden, ergibt sowohl für alle mHSPC-Patienten als auch für mHSPC-Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Enzalutamid + ADT im Vergleich zur konventionellen ADT bzw. MAB in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Predniso(lo)n.

Die Tabelle 4-285 und Tabelle 4-286 gibt einen Überblick über alle Endpunkte sowie deren Ableitung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-285: Enzalutamid vs. Docetaxel: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die relevante Patientenpopulation auf Basis direkter Evidenz

Enzalutamid + ADT		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + 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					
Gesamtüberleben					Endpunktkategorie: Überlebensdauer Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
50/309 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	37/171 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,58; 1,49] p = 0,7541	
Gesamtüberleben – Sugruppe der Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast					Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
15/195 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/45 (17,8)	n. e. [37,98; n. e.]	0,30 [0,12; 0,71] p = 0,0041	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
46/309 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/171 (32,7)	n. e. [39,79; n. e.]	0,46 [0,29; 0,71] p = 0,0005	
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)					
76/309 (24,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	100/171 (58,5)	22,93 [20,80; 33,61]	0,39 [0,27; 0,54] p < 0,0001	
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) - Sensitivitätsanalyse					
74/309 (23,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	100/171 (58,5)	23,23 [21,16; 33,61]	0,38 [0,27; 0,54] p < 0,0001	
Symptomatisches progressionsfreies Überleben					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
47/309 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	47/171 (27,5)	n. e. [35,65; n. e.]	0,57 [0,36; 0,90] p = 0,0151	
PSA					
PSA progressionsfreies Überleben					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
81/309 (26,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	106/171 (62,0)	22,14 [19,35; 25,86]	0,40 [0,29; 0,56] p < 0,0001	
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml					
208/309 (67,3)	3,02 [2,83; 5,39]	88/171 (51,5)	8,28 [5,78; 10,64]	1,56 [1,19; 2,06] p = 0,0013	
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
63/309 (20,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	95/171 (55,6)	25,76 [22,08; 35,91]	0,36 [0,25; 0,52] p < 0,0001	
Sensitivitätsanalyse einschließlich der Todesfälle					
79/309 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	98/171 (57,3)	25,30 [21,85; 34,27]	0,43 [0,30; 0,60] p < 0,0001	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
36/309 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/171 (19,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,45; 1,28] p = 0,2941	
Sensitivitätsanalyse einschließlich der Todesfälle					
61/309 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	50/171 (29,2)	n. e. [38,01; n. e.]	0,78 [0,51; 1,20] p = 0,2536	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30					
Fatigue					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
254/309 (82,2)	2,79 [2,69; 2,83]	136/171 (79,5)	2,89 [2,79; 3,02]	1,18 [0,93; 1,51] p = 0,1815	
Übelkeit und Erbrechen					
136/309 (44,0)	35,84 [19,15; n. e.]	71/171 (41,5)	24,67 [11,60; n. e.]	0,96 [0,69; 1,33] p = 0,8199	
Schmerz					
204/309 (66,0)	8,41 [5,78; 11,20]	112/171 (65,5)	8,31 [6,60; 8,54]	1,01 [0,77; 1,31] p = 0,9694	
Atemnot					
182/309 (58,9)	14,00 [10,78; 16,82]	82/171 (48,0)	14,23 [8,08; 24,08]	1,20 [0,90; 1,60] p = 0,2108	
Schlaflosigkeit					
173/309 (56,0)	9,92 [5,75; 19,35]	94/171 (55,0)	8,31 [5,52; 11,24]	0,92 [0,69; 1,24] p = 0,5951	
Appetitverlust					
133/309 (43,0)	30,19 [22,11; n. e.]	74/171 (43,3)	24,08 [10,81; n. e.]	0,72 [0,52; 1,00] p = 0,0525	
Obstipation					
154/309 (49,8)	25,13 [16,59; 30,39]	74/171 (43,3)	19,35 [8,57; n. e.]	0,98 [0,72; 1,33] p = 0,8780	
Diarrhö					
116/309 (37,5)	47,21 [36,11; n. e.]	65/171 (38,0)	n. e. [17,28; n. e.]	0,83 [0,59; 1,16] p = 0,2696	
Finanzielle Schwierigkeiten					
86/309 (27,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/171 (22,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,70; 1,62] p = 0,7795	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25					
Miktionsbeschwerden					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen Ausmaß: gering
176/309 (57,0)	8,61 [5,65; 13,37]	66/171 (38,6)	n. e. [19,12; n. e.]	1,66 [1,21; 2,28] p = 0,0014	
Darmfunktion					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
174/309 (56,3)	13,86 [8,51; 18,66]	84/171 (49,1)	16,16 [11,14; 28,19]	1,20 [0,89; 1,62] p = 0,2214	
Nebenwirkungen der Hormontherapie					
251/309 (81,2)	2,69 [1,15; 2,79]	134/171 (78,4)	2,79 [2,56; 2,99]	1,20 [0,93; 1,54] p = 0,1542	
Inkontinenzhilfe					
17/309 (5,5)	35,91 [14,06; n. e.]	8/171 (4,7)	n. e. [5,52; n. e.]	1,68 [0,60; 4,69] p = 0,3200	
EQ-5D VAS					
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (oder Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
181/309 (58,6)	9,92 [8,15; 14,78]	101/171 (59,1)	8,28 [5,59; 11,79]	0,90 [0,68; 1,19] p = 0,4575	
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm					
177/309 (57,3)	11,07 [8,31; 16,56]	96/171 (56,1)	8,38 [5,59; 16,66]	0,95 [0,72; 1,27] p = 0,7436	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitsstatus					Endpunktkategorie: Gesundheits-bezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
193/309 (62,5)	8,51 [8,15; 13,93]	105/171 (61,4)	5,62 [5,16; 8,31]	0,91 [0,69; 1,19] p = 0,4751	
Körperliche Funktion					
183/309 (59,2)	11,14 [8,41; 13,93]	105/171 (61,4)	5,59 [5,49; 8,08]	0,81 [0,62; 1,07] p = 0,1370	
Rollenfunktion					
206/309 (66,7)	8,31 [5,59; 11,17]	109/171 (63,7)	5,55 [5,39; 5,95]	0,96 [0,73; 1,26] p = 0,7794	
Emotionale Funktion					
162/309 (52,4)	16,59 [11,30; 22,14]	83/171 (48,5)	15,47 [11,07; 24,90]	1,16 [0,85; 1,57] p = 0,3550	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Kognitive Funktion					
208/309 (67,3)	5,59 [5,42; 8,18]	101/171 (59,1)	5,62 [3,29; 11,01]	1,13 [0,86; 1,49] p = 0,3860	
Soziale Funktion					
200/309 (64,7)	8,41 [5,75; 11,07]	114/171 (66,7)	5,55 [5,32; 6,05]	0,77 [0,59; 1,01] p = 0,0562	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25					
Sexuelle Aktivität					Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
15/309 (51,5)	5,59 [2,83; 9,00]	92/11 (53,8)	3,29 [2,86; 11,07]	0,95 [0,71; 1,28] p = 0,7595	
Sexualfunktion					
46/309 (14,9)	8,31 [3,06; 13,83]	32/171 (18,7)	5,26 [2,79; 11,07]	0,81 [0,46; 1,46] p = 0,4872	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [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
315 (12.354)	1.658,01 (1.516,2)	152 (1.306)	2.458,05 (2.382,2)	0,67 [0,57; 0,79] p < 0,0001	
Progressionsbereinigte Auswertung					
315 (12.284)	1.648,14 (1.507,6)	152 (1.304)	2.456,05 (2.378,6)	0,67 [0,57; 0,79] p < 0,0001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Konvulsionen					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
4 (6)	n. b. (0,7)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.	
nicht schwer					
4 (5)	n. b. (0,6)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.	
schwer					
1 (1)	n. b. (0,1)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.	
schwerwiegend					
4 (5)	n. b. (0,6)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend – Ereigniszeitanalyse					
4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,4691	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Hypertonie					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
76 (305)	39,08 (37,4)	8 (11)	20,79 (20,1)	1,88 [0,84; 4,19] p = 0,1227	
nicht schwer					
68 (245)	30,54 (30,1)	6 (7)	13,06 (12,8)	2,34 [0,93; 5,88] p = 0,0708	
schwer					
24 (60)	8,15 (7,4)	3 (4)	7,59 (7,3)	1,07 [0,28; 4,15] p = 0,9170	
schwerwiegend					
3 (3)	n. b. (0,4)	0 (0)	n. b.	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend – Ereigniszeitanalyse					
3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,1179	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Abnahme der Neutrophilenzahl					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
14 (22)	2,65 (2,7)	42 (51)	95,03 (93,0)	0,03 [0,02; 0,05] p < 0,0001	
nicht schwer					
12 (20)	2,29 (2,5)	10 (11)	19,45 (20,1)	0,12 [0,05; 0,31] p < 0,0001	
schwer					
2 (2)	0,25 (0,2)	34 (40)	72,77 (73,0)	0,00 [0,00; 0,01] p < 0,0001	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
schwerwiegend					
0 (0)	n. b.	25 (30)	n. b. (54,7)	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend – Ereigniszeitanalyse					
0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/158 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0 [0,00; n. b.] p < 0,0001	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
55 (217)	32,33 (26,6)	5 (6)	10,73 (10,9)	3,01 [1,05; 8,66] p = 0,0405	
nicht schwer					
55 (217)	32,33 (26,6)	5 (6)	10,73 (10,9)	3,01 [1,05; 8,66] p = 0,0405	
schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
Ischämische Herzerkrankung					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
22 (36)	4,42 (4,4)	1 (1)	1,82 (1,8)	2,43 [0,33; 17,79] p = 0,3822	
nicht schwer					
13 (22)	n. a. (2,7)	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwer					
11 (14)	1,72 (1,7)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,94 [0,12; 7,21] p = 0,9555	
schwerwiegend					
11 (14)	1,72 (1,7)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,94 [0,12; 7,21] p = 0,9555	

Enzalutamid + ADT		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend – Ereigniszeitanalyse					
11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/158 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,03; 3,08] p = 0,2652	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
12 (16)	1,96 (2,0)	1 (1)	1,82 (1,8)	1,08 [0,14; 8,18] p = 0,9415	
nicht schwer					
9 (12)	1,47 (1,5)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,81 [0,10; 6,25] p = 0,8387	
schwer					
4 (4)	n. a. (0,5)	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend					
8 (8)	n. a. (1,0)	0 (0)	n. b.	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend – Ereigniszeitanalyse					
8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
nicht schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Fatigue					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
244 (1.492)	189,48 (183,1)	99 (141)	258,12 (257,2)	0,73 [0,57; 0,94] p = 0,0147	
nicht schwer					
242 (1.468)	185,67 (180,2)	99 (141)	258,14 (257,2)	0,72 [0,56; 0,92] p = 0,0096	
schwer					
16 (24)	n. a. (2,9)	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
Zweite primäre maligne Erkrankung					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
9 (12)	n. a. (1,5)	0 (0)	n. b.	n. b.	
nicht schwer					
6 (9)	n. a. (1,1)	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwer					
3 (3)	n. a. (0,4)	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend					
4 (4)	n. a. (0,5)	0 (0)	n. b.	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend – Ereigniszeitanalyse					
4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,4701	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Sturz					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
37 (70)	8,59 (8,6)	1 (1)	1,82 (1,8)	4,72 [0,65; 34,14] p = 0,1241	
nicht schwer					
33 (65)	7,97 (8,0)	1 (1)	1,82 (1,8)	4,38 [0,61; 31,74] p = 0,1432	
schwer					
4 (5)	n. a. (0,6)	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend					
4 (4)	n. a. (0,5)	0 (0)	n. b.	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend – Ereigniszeitanalyse					
4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Frakturen					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
26 (40)	4,91 (4,9)	3 (3)	5,46 (5,5)	0,90 [0,28; 2,91] p = 0,8587	
nicht schwer					
20 (32)	3,92 (3,9)	2 (2)	3,64 (3,6)	1,08 [0,26; 4,52] p = 0,9173	
schwer					
6 (8)	0,98 (1,0)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,54 [0,07; 4,33] p = 0,5608	
schwerwiegend					
10 (11)	1,35 (1,4)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,74 [0,10; 5,77] p = 0,7748	

Enzalutamid + ADT		**Docetaxel + NSAA + ADT**		**Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend – Ereigniszeitanalyse					
10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/158 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,04; 13,19] p = 0,8325	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Bewusstlosigkeit					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: gering
14 (25)	3,07 (3,1)	5 (5)	9,10 (9,1)	0,34 [0,13; 0,88] p = 0,0269	
nicht schwer					
4 (12)	1,47 (1,5)	3 (3)	5,46 (5,5)	0,27 [0,08; 0,96] p = 0,0429	
schwer					
11 (13)	1,59 (1,6)	2 (2)	3,64 (3,6)	0,44 [0,10; 1,95] p = 0,2779	
schwerwiegend					
3 (3)	0,37 (0,4)	1 (1)	1,82 (1,8)	0,20 [0,02; 1,96] p = 0,1670	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend – Ereigniszeitanalyse					
3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/158 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. b.] p = 0,1662	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Thrombozytopenie					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
7 (20)	2,45 (2,5)	1 (1)	1,82 (1,8)	1,35 [0,18; 10,10] p = 0,7707	
nicht schwer					
7 (20)	2,45 (2,5)	1 (1)	1,82 (1,8)	1,35 [0,18; 10,10] p = 0,7707	
schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
Muskoskelettale Ereignisse					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
189 (1.167)	146,79 (143,2)	55 (110)	202,25 (200,6)	0,73 [0,51; 1,03] p = 0,0716	
nicht schwer					
186 (1.158)	145,06 (142,1)	55 (108)	197,69 (197,0)	0,73 [0,52; 1,04] p = 0,0844	
schwer					
9 (9)	1,10 (1,1)	2 (2)	3,64 (3,6)	0,30 [0,07; 1,41] p = 0,1277	
schwerwiegend					
4 (4)	n. a. (0,5)	0 (0)	n. b.	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend – Ereigniszeitanalyse					
4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/158 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,2729	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwere unerwünschte Hautreaktionen					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
0 (0)	n. b.	3 (3)	n. a. (5,5)	n. b.	
nicht schwer					
0 (0)	n. b.	3 (3)	n. a. (5,5)	n. b.	
schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
Angioödem					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
nicht schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
Ausschlag					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
26 (62)	7,92 (7,6)	13 (16)	30,85 (29,2)	0,26 [0,10; 0,63] p = 0,0031	
nicht schwer					
26 (62)	7,92 (7,6)	13 (16)	30,85 (29,2)	0,26 [0,10; 0,63] p = 0,0031	
schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)	*Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT					
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
267 (1.927)	250,16 (236,5)	118 (214)	393,93 (390,3)	0,64 [0,51; 0,79] p < 0,0001	
Fatigue (PT)					
242 (1.477)	187,43 (181,3)	99 (140)	256,43 (255,4)	0,73 [0,57; 0,94] p = 0,0139	
Schmerz (PT)					
58 (113)	16,01 (13,9)	18 (24)	44,54 (43,8)	0,36 [0,19; 0,68] p = 0,0018	
Ödem peripher (PT)					
45 (120)	14,72 (14,7)	20 (20)	36,38 (36,5)	0,40 [0,25; 0,65] p = 0,0002	
Grippeähnliche Erkrankung (PT)					
22 (29)	3,56 (3,6)	8 (8)	14,55 (14,6)	0,24 [0,11; 0,54] p = 0,0005	
Fieber (PT)					
1 (1)	0,12 (0,1)	13 (13)	23,65 (23,7)	0,01 [0,00; 0,04] p < 0,0001	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC)					
Hitzegefühl (PT)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
24 (54)	6,62 (6,6)	8 (8)	14,55 (14,6)	0,46 [0,22; 0,96] p = 0,0382	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)					
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: gering
Myalgie (PT)					
35 (150)	19,47 (18,4)	23 (28)	50,57 (51,1)	0,39 [0,17; 0,86] p = 0,0199	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)	*Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)					
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
178 (1.033)	138,61 (126,8)	85 (166)	319,13 (302,8)	0,43 [0,31; 0,61] p < 0,0001	
Übelkeit (PT)					
64 (137)	17,87 (16,8)	24 (31)	57,11 (56,5)	0,31 [0,18; 0,56] p < 0,0001	
Diarrhö (PT)					
47 (152)	18,25 (18,7)	32 (36)	67,35 (65,7)	0,27 [0,14; 0,51] p < 0,0001	
Stomatitis (PT)					
7 (8)	0,98 (1,0)	16 (19)	35,25 (34,7)	0,03 [0,01; 0,07] p < 0,0001	
Erbrechen (PT)					
11 (20)	3,79 (2,5)	8 (10)	17,36 (18,2)	0,22 [0,06; 0,83] p = 0,0260	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
173 (935)	139,80 (114,8)	72 (111)	208,10 (202,5)	0,67 [0,46; 0,97] p = 0,0357	
Periphere sensorische Neuropathie (PT)					
24 (136)	17,02 (16,7)	30 (39)	70,54 (71,1)	0,24 [0,11; 0,55] p = 0,0007	
Geschmacksstörung (PT)					
20 (55)	6,91 (6,8)	19 (21)	41,34 (38,3)	0,17 [0,07; 0,40] p < 0,0001	
Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)					
35 (136)	19,86 (16,7)	1 (2)	3,61 (3,6)	5,50 [1,06; 28,56] p = 0,0428	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
99 (411)	54,28 (50,4)	64 (104)	191,01 (189,7)	0,28 [0,18; 0,44] p < 0,0001	
Alopezie (PT)					
18 (75)	9,06 (9,2)	35 (46)	85,07 (83,9)	0,11 [0,05; 0,22] p < 0,0001	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)	*Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
123 (282)	36,47 (34,6)	34 (49)	89,89 (89,4)	0,41 [0,27; 0,62] p < 0,0001	
Hautinfektion (PT)					
18 (18)	2,21 (2,2)	5 (5)	9,10 (9,1)	0,24 [0,09; 0,66] p = 0,0053	
Harnwegsinfektion (PT)					
16 (21)	3,04 (2,6)	5 (6)	11,07 (10,9)	0,27 [0,09; 0,88] p = 0,0296	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
111 (535)	69,34 (65,7)	39 (65)	121,21 (118,6)	0,57 [0,35; 0,93] p = 0,0258	
Husten (PT)					
35 (86)	12,03 (10,6)	17 (21)	38,10 (38,3)	0,32 [0,14; 0,70] p = 0,0044	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC)					
Untersuchungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
92 (455)	62,37 (55,8)	33 (67)	124,56 (122,2)	0,50 [0,29; 0,87] p = 0,0147	
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)					
13 (21)	2,45 (2,6)	18 (21)	38,04 (38,3)	0,06 [0,03; 0,14] p < 0,0001	
ALT erhöht (PT)					
11 (14)	1,72 (1,7)	5 (5)	9,10 (9,1)	0,19 [0,07; 0,53] p = 0,0015	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)					
Gynäkomastie (PT)					
29 (152)	18,64 (18,7)	1 (1)	1,82 (1,8)	10,25 [1,43; 73,58] p = 0,0208	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkung Anhaltspunkt für einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)	*Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
41 (129)	17,42 (15,8)	48 (74)	139,36 (135,0)	0,12 [0,07; 0,22] p < 0,0001	
Anämie (PT)					
34 (115)	15,74 (14,1)	30 (43)	76,77 (78,4)	0,20 [0,10; 0,42] p < 0,0001	
Febrile Neutropenie (PT)					
1 (1)	0,12 (0,1)	25 (29)	52,76 (52,9)	0,00 [0,00; 0,02] p < 0,0001	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT					
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
17 (24)	2,94 (2,9)	11 (11)	20,01 (20,1)	0,15 [0,07; 0,30] p < 0,0001	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
2 (2)	0,25 (0,2)	25 (30)	54,58 (54,7)	0,00 [0,00; 0,02] p < 0,0001	
Febrile Neutropenie (PT)					
1 (1)	0,12 (0,1)	25 (29)	52,76 (52,9)	0,00 [0,00; 0,02] p < 0,0001	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
10 (10)	1,23 (1,2)	7 (7)	12,73 (12,8)	0,10 [0,04; 0,25] p < 0,0001	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Untersuchungen (SOC)					
Untersuchungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
5 (7)	0,91 (0,9)	10 (13)	24,06 (23,7)	0,04 [0,01; 0,12] p < 0,0001	
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)					
1 (1)	0,12 (0,1)	10 (11)	20,01 (20,1)	0,01 [0,00; 0,05] p < 0,0001	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
10 (15)	1,84 (1,8)	4 (4)	7,28 (7,3)	0,25 [0,08; 0,76] p = 0,0149	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/158 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,02 [0,00; 0,15] p < 0,0001	
Febrile Neutropenie (PT)					
0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/158 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p < 0,0001	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/158 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,19 [0,06; 0,58] p = 0,0018	

Enzalutamid + ADT		Docetaxel + NSAA + ADT		Enzalutamid vs. Docetaxel + NSAA + ADT	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
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
314 (11.959)	1.585,60 (1.467,7)	149 (1.216)	2.266,18 (2.218,1)	0,70 [0,59; 0,83] p < 0,0001	
Progressionsbereinigte Auswertung					
314 (11.893)	1.576,45 (1.459,6)	149 (1.214)	2.264,03 (2.214,4)	0,70 [0,59; 0,82] p < 0,0001	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
163 (394)	57,43 (48,4)	64 (90)	176,16 (164,2)	0,33 [0,23; 0,46] p < 0,0001	
Progressionsbereinigte Auswertung					
160 (390)	56,91 (47,9)	64 (90)	176,44 (164,2)	0,32 [0,23; 0,46] p < 0,0001	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
116/320 (36,3)	n. e. [41,40; n. e.]	47/158 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,20; 0,52] p < 0,0001	
Progressionsbereinigte Auswertung					
111/320 (34,7)	n. e. [41,86; n. e.]	47/158 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,30 [0,18; 0,49] p < 0,0001	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Primäranalyse					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Kein geringerer bzw. höherer Schaden
21 (23)	2,82 (2,8)	4 (4)	7,28 (7,3)	0,39 [0,13; 1,12] p = 0,0809	

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 berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; OR: *Odds Ratio*; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; PT: *Preferred Term*;:SOC: *System Organ Class;* UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-286: Enzalutamid vs. Docetaxel: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die relevante Patientenpopulation auf Basis indirekter Evidenz

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben					Endpunktkategorie: Überlebensdauer Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
ARCHES, ENZAMET	0,60 [0,45; 0,79] p = 0,0003	STAMPEDE (M1)], CHAARTED	0,77 [0,68; 0,88] p < 0,0001	0,77 [0,57; 1,04] p = 0,0935	
Gesamtüberleben – Sugruppe der Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast					Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
ENZAMET	0,38 [0,21; 0,69], p = 0,0010	STAMPEDE (M1)], CHAARTED	0,86 [0,67; 1,11], p = 0,2537	0,44 [0,23; 0,84], p = 0,0132	
Morbidität					
Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
ARCHES	0,48 [0,31; 0,76] p = 0,0011	STAMPEDE (M1)	0,63 [0,51; 0,76] p < 0,0001	0,78 [0,48; 1,26] p = 0,3101	
Zeit bis zur Kastrationsresistenz					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
ARCHES	0,27 [0,21; 0,35] p < 0,0001	CHAARTED	0,61 [0,52; 0,73] p < 0,0001	0,44 [0,33; 0,60] p < 0,0001	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**MD [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**MD [95 %-KI]; p-Wert**	**MD [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30					
Fatigue – Veränderung zu Woche 48					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
ENZAMET	2,42 [-0,69; 5,54] p = 0,1277	STAMPEDE (M1)	-1,69 [-6,58; 3,19] p = 0,5079	4,11 [-1,68; 9,91] p = 0,1650	
Übelkeit und Erbrechen – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	0,75 [-0,80; 2,30] p = 0,3418	STAMPEDE (M1)	-2,76 [-5,55; 0,02] p = 0,0517	3,51 [0,32; 6,70] p = 0,0306	
Schmerz – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	0,06 [-3,62; 3,75] p = 0,9725	STAMPEDE (M1)	-4,12 [-9,68; 1,45] p = 0,1471	4,18 [-2,49; 10,86] p = 0,2212	
Atemnot – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	-0,36 [-3,99; 3,28] p = 0,8478	STAMPEDE (M1)	-4,91 [-10,30; 0,45] p = 0,0730	4,55 [-1,93; 11,04] p = 0,1695	
Schlaflosigkeit – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	-4,64 [-9,07;-0,21] p = 0,0403	STAMPEDE (M1)	0,27 [-6,07; 6,60] p = 0,9391	-4,91 [-12,64; 2,82] p = 0,2150	
Appetitverlust – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	2,06 [-1,12; 5,25] p = 0,2043	STAMPEDE (M1)	-2,93 [-7,41; 1,56] p = 0,2019	4,99 [-0,51; 10,50] p = 0,0749	
Obstipation – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	-0,88 [-4,71; 2,94] p = 0,6516	STAMPEDE (M1)	-5,11 [-10,30; 0,07] p = 0,0530	4,23 [-2,21; 10,67] p = 0,1997	
Diarrhö – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	0,89 [-1,67; 3,45] p = 0,4954	STAMPEDE (M1)	2,55 [-1,21; 6,31] p = 0,1849	-1,66 [-6,21; 2,89] p = 0,4840	
Finanzielle Schwierigkeiten – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	1,01 [-1,87; 3,89] p = 0,4929	STAMPEDE (M1)	2,56 [-1,75; 6,87] p = 0,2470	-1,55 [-6,74; 3,63] p = 0,5689	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**MD [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**MD [95 %-KI]; p-Wert**	**MD [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25					
Miktionsbeschwerden – Veränderung zu Woche 48					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
ARCHES, ENZAMET	0,36 [-1,50; 2,22] p = 0,7030	STAMPEDE (M1)	-3,08 [-6,25; 0,10] p = 0,0569	3,44 [-0,24; 7,12] p = 0,0664	
Darmfunktion – Veränderung zu Woche 48					
ARCHES, ENZAMET	-0,51 [-1,64; 0,62] p = 0,3745	STAMPEDE (M1)	-1,37 [-3,22; 0,48] p = 0,1470	0,86 [-1,31; 3,03] p = 0,4458	
Nebenwirkungen der Hormontherapie – Veränderung zu Woche 48					
ARCHES, ENZAMET	0,59 [-0,95; 2,13] p = 0,4503	STAMPEDE (M1)	0,93 [-1,97; 3,82] p = 0,5399	-0,34 [-3,62; 2,94] p = 0,8506	
Inkontinenzhilfe – Veränderung zu Woche 48					
ARCHES, ENZAMET	1,66 [-4,98; 8,29] p = 0,6249	STAMPEDE (M1)	-13,76 [-39,50;11,96] p = 0,2986	15,42 [-11,16; 41,99] p = 0,2584	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – adjustierter indirekter Vergleich					
Monat 3					Endpunktkategorie: Gesundheits bezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
ARCHES	0,45 [-1,43; 2,32] p = 0,6423	CHAARTED	-1,60 [-3,80; 0,60] p = 0,1540	2,05 [-0,85; 4,94] p = 0,1659	
Monat 6					
ARCHES	-0,84 [-3,01; 1,33] p = 0,4482	CHAARTED	1,80 [-0,43; 4,03] p = 0,1136	-2,64 [-5,75; 0,47] p = 0,0963	
Monat 9					
ARCHES	-1,26 [-3,59; 1,06] p = 0,2870	CHAARTED	1,20 [-1,40; 3,80] p = 0,3659	0,08 [-0,09; 0,24] p = 0,1695	
Monat 12					
ARCHES	-1,17 [-4,03; 1,68] p = 0,4209	CHAARTED	3,50 [0,45; 6,55] p = 0,0245	-4,67 [-8,85; -0,49] p = 0,0284 *Hedges´ g*: -0,26 [-0,50; -0,03] p = 0,0293	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**MD [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**MD [95 %-KI]; p-Wert**	**MD [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitsstatus – Veränderung zu Woche 48					Endpunktkategorie: Gesundheits bezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
ENZAMET	-1,60 [-4,57; 1,37] p = 0,2911	STAMPEDE (M1)	3,20 [-1,37; 7,77] p = 0,1707	-4,80 [-10,25; 0,65] p = 0,0840	
Körperliche Funktion – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	-0,88 [-3,30; 1,53] p = 0,4729	STAMPEDE (M1)	2,11 [-1,70; 5,92] p = 0,2813	-2,99 [-7,50; 1,52] p = 0,1946	
Rollenfunktion – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	0,14 [-3,77; 4,06] p = 0,9432	STAMPEDE (M1)	3,74 [-2,12; 9,60] p = 0,2127	-3,60 [-10,65; 3,45] p = 0,3218	
Emotionale Funktion – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	0,57 [-2,23; 3,37] p = 0,6888	STAMPEDE (M1)	1,49 [-2,36; 5,34] p = 0,4569	-0,92 [-5,68; 3,84] p = 0,7186	
Kognitive Funktion – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	-2,96 [-5,87;-0,04] p = 0,0471	STAMPEDE (M1)	-2,83 [-6,59; 0,92] p = 0,1399	-0,13 [-4,88; 4,63] p = 0,9624	
Soziale Funktion – Veränderung zu Woche 48					
ENZAMET	-1,67 [-5,00; 1,67] p = 0,3278	STAMPEDE (M1)	2,59 [-2,73; 7,91] p = 0,3454	-4,26 [-10,54; 2,02] p = 0,1852	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25					
Sexuelle Aktivität – Veränderung zu Woche 48					Endpunktkategorie: Gesundheits bezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
ARCHES, ENZAMET	0,08 [-2,33; 2,49] p = 0,9474	STAMPEDE (M1)	-4,07 [-8,75; 0,62] p = 0,0883	4,15 [-1,12; 9,42] p = 0,1225	
Sexualfunktion – Veränderung zu Woche 48					
ARCHES, ENZAMET	1,40 [-7,29;10,10] p = 0,7522	STAMPEDE (M1)	3,54 [-9,90; 16,98] p = 0,6182	-2,14 [-18,15; 13,87] p =0,8054	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Ergänzende Darstellung, da nicht alle Bestandteile des Endpunktes unmittelbar patientenrelevant sind
ARCHES	1,08 [0,95; 1,23] p = 0,2538	STAMPEDE (M1)	2,72 [2,37; 3,11] p < 0,0001	0,40 [0,33; 0,48] p < 0,0001	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT					
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	0,92 [0,57; 1,49] p = 0,7386	STAMPEDE (M1)	3,86 [2,99; 4,99] p < 0,0001	0,24 [0,14, 0,41] p < 0,0001	
Anämie (PT)					
ARCHES	0,87 [0,50; 1,51] p = 0,6270	STAMPEDE (M1)	2,58 [1,93; 3,45] p < 0,0001	0,34 [0,18; 0,63] p = 0,0007	
Neutropenie (PT)					
ARCHES	1,19 [0,07; 19,09] p = 0,9029	STAMPEDE (M1)	14,03 [7,28; 27,05] p < 0,0001	0,08 [0,00; 1,47] p = 0,0896	
Thrombozytopenie (PT)					
ARCHES	0,90 [0,13; 6,44] p = 0,9188	STAMPEDE (M1)	3,02 [1,19; 7,68] p = 0,0200	0,30 [0,03; 2,63] p = 0,2799	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Herzerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES	1,15 [0,65; 2,05] p = 0,6371	STAMPEDE (M1)	2,64 [1,49; 4,66] p = 0,0009	0,44 [0,19; 0,98] p = 0,0440	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Augenerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	0,96 [0,52; 1,79] p = 0,9024	STAMPEDE (M1)	4,64 [2,71; 7,95] p < 0,0001	0,21 [0,09; 0,47] p = 0,0002	
Katarakt (PT)					
ARCHES	0,83 [0,28; 2,48] p = 0,7418	STAMPEDE (M1)	0,56 [0,06; 5,05] p = 0,6206	1,49 [0,13; 17,59] p = 0,7657	
Verschwommenes Sehen (PT)					
ARCHES	1,44 [0,24; 8,65] p = 0,6867	STAMPEDE (M1)	2,66 [1,30; 5,45] p = 0,0075	0,54 [0,08; 3,73] p = 0,5452	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)					
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	1,00 [0,78; 1,27] p = 0,9793	STAMPEDE (M1)	5,43 [4,41; 6,70] p < 0,0001	0,18 [0,13; 0,25] p < 0,0001	
Bauch aufgetrieben (PT)					
ARCHES	1,74 [0,58; 5,20] p = 0,3154	STAMPEDE (M1)	3,40 [0,58; 20,01] p = 0,1764	0,51 [0,06; 4,11] p = 0,5393	
Abdominalschmerz (PT)					
ARCHES	0,53 [0,21; 1,35] p = 0,1769	STAMPEDE (M1)	2,40 [1,48; 3,89] p = 0,0004	0,22 [0,08; 0,63] p = 0,0050	
Obstipation (PT)					
ARCHES	0,90 [0,53; 1,54] p = 0,7052	STAMPEDE (M1)	3,85 [2,74; 5,40] p < 0,0001	0,23 [0,12; 0,44] p < 0,0001	
Diarrhö (PT)					
ARCHES	0,86 [0,52; 1,42] p = 0,5685	STAMPEDE (M1)	11,98 [7,76; 18,48] p < 0,0001	0,07 [0,04; 0,14] p < 0,0001	
Dyspepsie (PT)					
ARCHES	0,90 [0,34; 2,41] p = 0,8380	STAMPEDE (M1)	4,29 [2,75; 6,71] p < 0,0001	0,21 [0,07; 0,62] p = 0,0047	
Flatulenz (PT)					
ARCHES	0,31 [0,06; 1,54] p = 0,1303	STAMPEDE (M1)	1,31 [0,77; 2,23] p = 0,3244	0,24 [0,04; 1,28] p = 0,0943	
Übelkeit (PT)					
ARCHES	1,11 [0,67; 1,84] p = 0,6753	STAMPEDE (M1)	6,25 [4,08; 9,56] p < 0,0001	0,18 [0,09; 0,34] p < 0,0001	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen & Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	1,21 [0,97; 1,50] p =0,0910	STAMPEDE (M1)	3,41 [2,83; 4,10] p < 0,0001	0,35 [0,27; 0,47] p < 0,0001	
Fatigue (PT)					
ARCHES	1,31 [0,98; 1,76] p = 0,0698	STAMPEDE (M1)	3,62 [2,99; 4,38] p < 0,0001	0,36 [0,26; 0,51] p < 0,0001	
Ödem (PT)					
ARCHES	0,58 [0,10; 3,48] p = 0,5469	STAMPEDE (M1)	2,35 [1,49; 3,70] p = 0,0003	0,25 [0,04; 1,57] p = 0,1384	
Fieber (PT)					
ARCHES	1,10 [0,44; 2,71] p = 0,8410	STAMPEDE (M1)	9,04 [3,66; 22,30] p < 0,0001	0,12 [0,03; 0,44] p = 0,0013	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Immunsystems (SOC)					
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES	1,16 [0,35; 3,83] p = 0,8027	STAMPEDE (M1)	4,13 [2,27; 7,54] p < 0,0001	0,28 [0,07; 1,07] p = 0,0623	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	0,85 [0,66; 1,10] p = 0,2108	STAMPEDE (M1)	2,82 [1,92; 4,13] p < 0,0001	0,30 [0,19; 0,48] p < 0,0001	
Infektionen der unteren Atemwege (PT)					
ARCHES	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1098	STAMPEDE (M1)	18,81 [2,35; 150,44] p = n. a.	n. b.	
Pneumonie (PT)					
ARCHES	0,40 [0,14; 1,15] p = 0,0772	STAMPEDE (M1)	9,27 [1,04; 82,95] p = 0,0459	0,04 [0,00; 0,49] p = 0,0111	
Sinusitis (PT)					
ARCHES	4,45 [0,52; 38,14] p = 0,1354	STAMPEDE (M1)	1,47 [0,53; 4,07] p = 0,4679	3,03 [0,28; 32,64] p = 0,3669	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Infektionen der oberen Atemwege (PT)					
ARCHES	0,64 [0,20; 2,03] p = 0,4470	STAMPEDE (M1)	2,75 [1,65; 4,60] p = 0,0001	0,23 [0,07; 0,82] p = 0,0233	
Harnwegsinfektion (PT)					
ARCHES	0,76 [0,31; 1,84] p = 0,5400	STAMPEDE (M1)	0,48 [0,10; 2,22] p = 0,3592	1,58 [0,27; 9,42] p = 0,6267	
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 Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES	1,05 [0,75; 1,48] p = 0,7586	STAMPEDE (M1)	9,61 [1,03; 89,19] p = 0,0464	0,11 [0,01; 1,05] p = 0,0546	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC)					
Untersuchungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. höherer Schaden
ARCHES	0,93 [0,70; 1,22] p = 0,5984	STAMPEDE (M1)	0,86 [0,59; 1,26] p = 0,4443	1,08 [0,67; 1,73] p = 0,7627	
ALT erhöht (PT)					
ARCHES	0,62 [0,30; 1,29] p = 0,1966	STAMPEDE (M1)	1,13 [0,63; 2,02] p = 0,6941	0,55 [0,22; 1,40] p = 0,2105	
AST erhöht (PT)					
ARCHES	0,48 [0,21; 1,08] p = 0,0696	STAMPEDE (M1)	0,60 [0,17; 2,15] p = 0,4383	0,80 [0,18; 3,60] p = 0,7828	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)					
ARCHES	0,64 [0,29; 1,43] p = 0,2762	STAMPEDE (M1)	0,55 [0,27; 1,09] p = 0,0928	1,17 [0,40; 3,38] p = 0,7877	
Gewicht erhöht (PT)					
ARCHES	0,74 [0,47; 1,18] p = 0,2010	STAMPEDE (M1)	0,35 [0,08; 1,53] p = 0,1638	2,12 [0,45; 9,94] p = 0,3464	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	1,00 [0,70; 1,45] p = 0,9849	STAMPEDE (M1)	2,98 [2,05; 4,34] p < 0,0001	0,34 [0,20; 0,57] p < 0,0001	
Appetit vermindert (PT)					
ARCHES	1,66 [0,88; 3,13] p = 0,1162	STAMPEDE (M1)	2,43 [1,38; 4,28] p = 0,0022	0,68 [0,29; 1,60] p = 0,3857	
Hypokalzämie (PT)					
ARCHES	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1479	STAMPEDE (M1)	2,59 [1,21; 5,54] p = n. a.	n. b.	
Hypokaliämie (PT)					
ARCHES	0,36 [0,07; 1,88] p = 0,2078	STAMPEDE (M1)	11,69 [1,37; 100,07] p = 0,0245	0,03 [0,00; 0,46] p = 0,0118	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkung Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	0,97 [0,79; 1,19] p = 0,7711	STAMPEDE (M1)	0,88 [0,71; 1,08] p = 0,2345	1,10 [0,82, 1,48] p = 0,5215	
Arthralgie (PT)					
ARCHES	1,10 [0,76; 1,57] p = 0,6205	STAMPEDE (M1)	0,71 [0,48; 1,05] p = 0,0860	1,54 [0,91, 2,63] p = 0,1103	
Rückenschmerzen (PT)					
ARCHES	0,67 [0,45; 0,99] p = 0,0443	STAMPEDE (M1)	0,84 [0,49; 1,44] p = 0,5370	0,79 [0,41, 1,55] p = 0,5081	
Knochenschmerzen (PT)					
ARCHES	0,76 [0,43; 1,36] p = 0,3570	STAMPEDE (M1)	0,73 [0,55; 0,98] p = 0,0324	1,05 [0,55, 1,99] p = 0,9008	
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)					
ARCHES	1,49 [0,87; 2,54] p = 0,1422	STAMPEDE (M1)	0,51 [0,11; 2,35] p = 0,3956	2,92 [0,58, 14,77] p = 0,1967	
Myalgie (PT)					
ARCHES	1,40 [0,63; 3,12] p = 0,4086	STAMPEDE (M1)	1,20 [0,76; 1,89] p = 0,4411	1,17 [0,46, 2,93] p = 0,7561	
Schmerz in einer Extremität (PT)					
ARCHES	0,78 [0,41; 1,46] p = 0,4371	STAMPEDE (M1)	3,29 [1,21; 8,98] p = 0,0197	0,24 [0,07, 0,77] p = 0,0170	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensysems (SOC)					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	1,28 [0,98; 1,67] p = 0,0678	STAMPEDE (M1)	3,50 [2,64; 4,63] p < 0,0001	0,37 [0,25, 0,54] p < 0,0001	
Schwindelgefühl (PT)					
ARCHES	1,33 [0,74; 2,40] p = 0,3371	STAMPEDE (M1)	2,19 [1,26; 3,80] p = 0,0054	0,61 [0,27, 1,36] p = 0,2298	
Geschmacksstörung (PT)					
ARCHES	6,37 [0,76; 53,06] p = 0,0495	STAMPEDE (M1)	49,15 [9,07; 266,45] p < 0,0001	0,13 [0,01; 1,95] p = 0,1399	
Kopfschmerz (PT)					
ARCHES	1,26 [0,68; 2,33] p = 0,4553	STAMPEDE (M1)	1,54 [0,97; 2,44] p = 0,0661	0,82 [0,38, 1,76] p = 0,6231	
Periphere Neuropathie (PT)					
ARCHES	0,98 [0,24; 3,94] p = 0,9802	STAMPEDE (M1)	24,42 [10,05; 59,31] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,21] p = 0,0001	
Parästhesie (PT)					
ARCHES	1,94 [0,72; 5,18] p = 0,1794	STAMPEDE (M1)	4,71 [0,86; 25,71] p = 0,0734	0,41 [0,06, 2,93] p = 0,3815	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES	1,03 [0,68; 1,55] p = 0,8932	STAMPEDE (M1)	1,42 [1,07; 1,89] p = 0,0156	0,72 [0,44, 1,19] p = 0,2083	
Angst (PT)					
ARCHES	1,27 [0,48; 3,34] p = 0,6279	STAMPEDE (M1)	0,83 [0,33; 2,10] p = 0,7062	1,53 [0,40, 5,84] p = 0,5449	
Depressive Verstimmung (PT)					
ARCHES	0,46 [0,04; 5,14] p = 0,5221	STAMPEDE (M1)	1,11 [0,34; 3,62] p = 0,8724	0,42 [0,03; 6,10] p = 0,5351	
Depression (PT)					
ARCHES	1,00 [0,27; 3,80] p = 0,9944	STAMPEDE (M1)	1,12 [0,48; 2,59] p = 0,8042	0,90 [0,19; 4,33] p = 0,9008	
Schlaflosigkeit (PT)					
ARCHES	0,95 [0,51; 1,77] p = 0,8764	STAMPEDE (M1)	1,53 [1,11; 2,11] p = 0,0094	0,62 [0,31, 1,25] p = 0,1843	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT –Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)					
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES	0,66 [0,47; 0,92] p = 0,0134	STAMPEDE (M1)	0,82 [0,63; 1,06] p = 0,1351	0,80 [0,52; 1,22] p = 0,3099	
Chronische Nierenerkrankung (PT)					
ARCHES	0,48 [0,04; 5,30] p = 0,5406	STAMPEDE (M1)	0,83 [0,39; 1,78] p = 0,6432	0,58 [0,05; 7,18] p = 0,6836	
Hämaturie (PT)					
ARCHES	1,03 [0,50; 2,12] p = 0,9265	STAMPEDE (M1)	0,41 [0,05; 3,40] p = 0,4151	2,52 [0,27; 23,44] p = 0,4236	
Pollakisurie (PT)					
ARCHES	1,22 [0,51; 2,90] p = 0,6520	STAMPEDE (M1)	0,80 [0,61; 1,05] p = 0,1071	1,53 [0,62; 3,78] p = 0,3681	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)					
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	1,47 [0,92; 2,33] p = 0,1046	STAMPEDE (M1)	0,79 [0,61; 1,00] p = 0,0612	1,85 [1,10; 3,14] p = 0,0211	
Erektionsstörung (PT)					
ARCHES	2,42 [0,64; 9,13] p = 0,1789	STAMPEDE (M1)	0,81 [0,63; 1,04] p = 0,0991	2,98 [0,77; 11,54] p = 0,1129	
Gynäkomastie (PT)					
ARCHES	2,37 [1,00; 5,64] p = 0,0445	STAMPEDE (M1)	0,19 [0,03; 1,47] p = 0,0941	12,47 [1,48; 105,03] p = 0,0201	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	0,96 [0,65; 1,41] p = 0,8292	STAMPEDE (M1)	2,37 [1,71; 3,28] p < 0,0001	0,40 [0,24; 0,67] p = 0,0005	
Husten (PT)					
ARCHES	0,76 [0,36; 1,58] p = 0,4550	STAMPEDE (M1)	1,94 [1,17; 3,23] p = 0,0105	0,39 [0,16; 0,95] p = 0,0386	
Dyspnö (PT)					
ARCHES	0,65 [0,28; 1,52] p = 0,3182	STAMPEDE (M1)	2,79 [1,80; 4,32] p < 0,0001	0,23 [0,09; 0,61] p = 0,0029	
Allergische Rhinitis (PT)					
ARCHES	> 100 [0,00; n. e.] p = 0,0359	STAMPEDE (M1)	1,46 [0,64; 3,37] p = n. a.	n. b.	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	1,27 [0,88; 1,81] p = 0,1962	STAMPEDE (M1)	5,77 [4,36; 7,63] p < 0,0001	0,22 [0,14; 0,35] p < 0,0001	
Trockene Haut (PT)					
ARCHES	0,96 [0,34; 2,74] p = 0,9362	STAMPEDE (M1)	4,46 [2,27; 8,78] p < 0,0001	0,21 [0,06; 0,75] p = 0,0157	
Pruritis (PT)					
ARCHES	1,21 [0,52; 2,81] p = 0,6563	STAMPEDE (M1)	0,17 [0,02; 1,34] p = 0,0983	7,12 [0,74; 68,50] p = 0,0890	
Ausschlag makulo-papulös (PT)					
ARCHES	1,17 [0,07; 18,78] p = 0,9113	STAMPEDE (M1)	1,90 [1,12; 3,21] p = 0,0168	0,62 [0,04, 10,39] p = 0,7498	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC)					
Gefäßerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering
ARCHES	1,37 [1,10; 1,71] p = 0,0043	STAMPEDE (M1)	0,92 [0,77; 1,09] p = 0,3527	1,49 [1,13, 1,97] p = 0,0049	
Hitzewallung (PT)					
ARCHES	1,32 [1,03; 1,70] p = 0,0255	STAMPEDE (M1)	0,90 [0,76; 1,07] p = 0,2295	1,47 [1,09, 1,99] p = 0,0117	
Hypertonie (PT)					
ARCHES	1,32 [0,83; 2,11] p = 0,2386	STAMPEDE (M1)	0,46 [0,10; 2,07] p = 0,3198	2,88 [0,59, 14,05] p = 0,1926	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT					
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
ARCHES	0,90 [0,32; 2,58] p = 0,8493	STAMPEDE (M1)	35,77 [12,99; 98,50] p < 0,0001	0,03 [0,01; 0,11] p < 0,0001	
Neutropenie (PT)					
ARCHES	> 100 [0,00; n. e.] p = 0,3034	STAMPEDE (M1)	96,57 [13,28; 702,13] p < 0,0001	n. b.	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Herzerkrankungen (SOC)					
Herzerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
ARCHES	0,86 [0,37; 1,99] p = 0,7239	STAMPEDE (M1)	5,24 [1,98; 13,88] p = 0,0009	0,16 [0,05; 0,59] p = 0,0058	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
ARCHES	1,28 [0,57; 2,89] p = 0,5486	STAMPEDE (M1)	6,37 [1,83; 22,19] p = 0,0037	0,20 [0,05; 0,89] p = 0,0345	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES	0,68 [0,33; 1,38] p = 0,2815	STAMPEDE (M1)	2,32 [0,77; 7,06] p = 0,1368	0,29 [0,08; 1,09] p = 0,0667	
Fatigue (PT)					
ARCHES	0,76 [0,23; 2,48] p = 0,6428	STAMPEDE (M1)	0,97 [0,19; 4,95] p = 0,9735	0,78 [0,10; 5,85] p = 0,8200	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
ARCHES	0,70 [0,31; 1,60] p = 0,3917	STAMPEDE (M1)	8,96 [2,58; 31,12] p = 0,0006	0,08 [0,02; 0,35] p = 0,0009	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC)					
Untersuchungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES	1,29 [0,63; 2,67] p = 0,4850	STAMPEDE (M1)	1,02 [0,35; 2,94] p = 0,9736	1,27 [0,35, 4,60] p = 0,7306	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES	0,47 [0,18; 1,27] p = 0,1285	STAMPEDE (M1)	1,51 [0,25; 9,00] p = 0,6651	0,31 [0,04, 2,43] p = 0,2704	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES	0,76 [0,39; 1,47] p = 0,4147	STAMPEDE (M1)	0,31 [0,09; 1,03] p = 0,0592	2,45 [0,61; 9,81] p = 0,2055	
Knochenschmerzen (PT)					
ARCHES	0,99 [0,25; 3,98] p = 0,9921	STAMPEDE (M1)	0,13 [0,02; 0,95] p = 0,0380	7,64 [0,71; 82,35] p = 0,0935	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**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: Schwere Nebenwirkungen
ARCHES	1,28 [0,65; 2,54] p = 0,4759	STAMPEDE (M1)	3,04 [1,05; 8,75] p = 0,0395	0,42 [0,12; 1,49] p = 0,1809	Kein geringerer bzw. größerer Schaden
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC)					
Gefäßerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen
ARCHES	1,65 [0,86; 3,18] p = 0,1303	STAMPEDE (M1)	1,27 [0,43; 3,78] p = 0,6795	1,30 [0,37; 4,63] p = 0,6989	Kein geringerer bzw. größerer Schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen
ARCHES, ENZAMET	1,13 [0,33; 3,88] p = 0,8477	STAMPEDE (M1)	28,75 [8,87; 93,27] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,22] p = 0,0002	Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Herzerkrankungen (SOC)					
Herzerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen
ARCHES, ENZAMET	0,89 [0,53; 1,51] p = 0,6639	STAMPEDE (M1)	7,93 [3,39; 18,54] p < 0,0001	0,11 [0,04; 0,31] p < 0,0001	Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen
ARCHES, ENZAMET	1,14 [0,61; 2,13] p = 0,6914	STAMPEDE (M1)	5,75 [0,73; 45,59] p = 0,0970	0,20 [0,02; 1,71] p = 0,1413	Kein geringerer bzw. größerer Schaden

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
ARCHES, ENZAMET	1,12 [0,44; 2,89] p = 0,8132	STAMPEDE (M1)	22,74 [2,91; 177,62] p = 0,0029	0,05 [0,01; 0,47] p = 0,0091	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
ARCHES, ENZAMET	0,61 [0,37; 1,00] p = 0,0517	STAMPEDE (M1)	20,38 [3,13; 132,90] p = 0,0017	0,03 [0,00; 0,21] p = 0,0004	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES, ENZAMET	1,00 [0,57; 1,77] p = 0,9889	STAMPEDE (M1)	4,40 [0,24; 81,12] p = 0,3234	0,23 [0,01; 4,43] p = 0,3340	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES, ENZAMET	0,88 [0,46; 1,68] p = 0,6915	STAMPEDE (M1)	2,24 [0,32; 15,92] p = 0,4263	0,39 [0,05; 3,07] p = 0,3783	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
ARCHES, ENZAMET	0,88 [0,52; 1,49] p = 0,6317	STAMPEDE (M1)	2,65 [0,89; 7,89] p = 0,0796	0,33 [0,10; 1,11] p = 0,0740	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
ARCHES	0,87 [0,68; 1,10] p = 0,2502	STAMPEDE (M1)	2,39 [1,84; 3,11] p < 0,0001	0,36 [0,26; 0,52] p < 0,0001	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
ARCHES, ENZAMET	0,94 [0,77; 1,14] p = 0,5214	STAMPEDE (M1)	9,04 [5,92; 13,79] p < 0,0001	0,10 [0,06; 0,17] p < 0,0001	

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PT: *Preferred Term*;:SOC: *System Organ Class*

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 4-287: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

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.

Für den Vergleich von Enzalutamid gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT einer konventionellen ADT, mit oder ohne einem NSAA, in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon liegt für die relevante Patientenpopulation im Anwendungsgebiet eine direkt vergleichende Studie (ENZAMET) vor, die über die spezifische Selektion von Patienten einen direkten Vergleich gegenüber Docetaxel ermöglicht. Zusätzlich soll ein adjustierter indirekter Vergleich mit der pivotalen, zulassungsbegründenden Studie ARCHES dargelegt werden. Demnach wurde zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber der ZVT Docetaxel ein direkter sowie ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt.

Mittels der bibliographischen Literatur- sowie Studienregisterrecherche wurden für Enzalutamid zwei RCTs (ARCHES und ENZAMET) sowie für Docetaxel insgesamt drei RCTs identifiziert, welche einen Vergleich über den gemeinsamen Brückenkomparator der ADT ermöglichten. Zur Beurteilung der Relevanz der in den indirekten Vergleich eingehenden Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

Grundlage für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist die hinreichende Vergleichbarkeit der Studien in Bezug auf die eingeschlossene Patientenpopulation (Anwendungsgebiet und demographische/prognostische Charakteristika), Studiendesign und Vergleichbarkeit des Brückenkomparators, der Operationalisierung und Auswertungsmethode der zugrundeliegenden patientenrelevanten Endpunkte. In den adjustierten indirekten Vergleich wurden ausschließlich RCTs eingeschlossen, die eine hohe Studienqualität/Evidenzstufe sowie eine hohe Validität der Endpunkte aufwiesen. Zudem besitzen die eingeschlossenen Studien aus Sicht von Astellas eine hinreichende Vergleichbarkeit für die zuvor adressierten Aspekte.

Folglich wurden die Studien als geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens anhand von einem adjustierten indirekten Vergleich angesehen.

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 zutreffend

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

[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.

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

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

[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2021. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.05.2021]. 2021.

2. Sanofi Mature IP. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 04.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.

3. Beijers, A., Mols, F., Dercksen, W., Driessen, C., Vreugdenhil, G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and impact on quality of life 6 months after treatment with chemotherapy. J Community Support Oncol 2014; 12(11): 401-6.

4. Eckhoff, L., Knoop, A., Jensen, M. B., Ewertz, M. Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2015; 51(3): 292-300.

5. Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., Wrzosek, A., Mika, J. et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Int J Mol Sci 2019; 20(6).

6. Cioroiu, C., Weimer, L. H. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Curr Neurol Neurosci Rep 2017; 17(6): 47.

7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/WS1550. Medicinal products authorised through the centralised procedure - Taxotere, Docetaxel Zentiva [online]. Stand: 19.09.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taxotere-h-c-ws1550-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff: 27.03.2020]. 2019.

8. Gravis, G., Fizazi, K., Joly, F., Oudard, S., Priou, F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. Oncology 2013; 14(2): 149-58.

9. James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10024): 1163-77.

10. Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 373(8): 737-746.

11. Grimm, M.-O., Wirth, M., Böhmer, D., Bolenz, C., Fröhner, M. et al. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.0 – Mai 2021. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 05.2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.0.pdf [Zugriff: 19.05.2021]. 2021.

12. Gravis, G., Boher, J. M., Joly, F., Soulie, M., Albiges, L. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. European urology 2016; 70(2): 256-62.

13. Kyriakopoulos, C. E., Chen, Y. H., Carducci, M. A., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(11): 1080-1087.

14. Clarke, N. W., Ali, A., Ingleby, F. C., Hoyle, A., Amos, C. L. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2019; 30(12): 1992-2003.

15. Gravis, G., Boher, J. M., Chen, Y. H., Liu, G., Fizazi, K. et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. European urology 2018; 73(6): 847-855.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 [online]. Stand: 05.11.2020. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500 [Zugriff: 05.11.2020]. 2020.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 20.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO_2020-10-15_iK-2021-04-20.pdf [Zugriff: 21.04.2021]. 2021.

18. 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: 30.05.2009. 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: 21.04.2021]. 2009.

19. Armstrong, A. J., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., Holzbeierlein, J., Villers, A. et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019: Jco1900799.

20. Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N. et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2019; 381(2): 121-131.

21. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 22.09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff: 06.03.2020]. 2017.

22. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry [online]. Stand: 12.2018. URL: https://www.fda.gov/media/71195/download [Zugriff: 31.03.2020]. 2018.

23. Buhmeida, A., Pyrhönen, S., Laato, M., Collan, Y. Prognostic factors in prostate cancer. Diagnostic Pathology 2006; 1: 4-4.

24. Ozcan, T., Bozlu, M., Muslu, N., Gozukara, K. H., Seyis, S. et al. Elevation of the serum total and free prostate specific antigen levels after stent implantation in patients with coronary artery disease. Swiss medical weekly 2009; 139(45-46): 672-5.

25. Matsubara, N. LATITUDE study: PSA response characteristics and correlation with overall survival (OS) and radiological progression-free survival (rPFS) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) receiving ADT+abiraterone acetate and prednisone (AAP) or placebo (PBO) [online]. Stand: 21.10.2018. URL: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/LATITUDE-study-PSA-response-characteristics-and-correlation-with-overall-survival-OS-and-radiological-progression-free-survival-rPFS-in-patients-with-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-mHSPC-receiving-ADT-abiraterone-acetate-and-prednison [Zugriff: 05.10.2020]. 2018.

26. Armstrong, A. J., Saad, F., Phung, D., Dmuchowski, C., Shore, N. D. et al. Clinical outcomes and survival surrogacy studies of prostate-specific antigen declines following enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. Cancer 2017; 123(12): 2303-2311.

27. Francini, E., Petrioli, R., Rossi, G., Laera, L., Roviello, G. PSA response rate as a surrogate marker for median overall survival in docetaxel-based first-line treatments for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of 22 trials. Tumour Biol 2014; 35(11): 10601-7.

28. Singer, E. A., Srinivasan, R. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. Urologic oncology 2012; 30(4 Suppl): S15-9.

29. 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) [online]. Stand: 18.06.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf [Zugriff: 06.03.2020]. 2015.

30. 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 – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. Stand: 07.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.

31. Sathianathen, N. J., Philippou, Y. A., Kuntz, G. M., Konety, B. R., Gupta, S. et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. The Cochrane database of systematic reviews 2018; 10: Cd012816.

32. Inoue, T., Segawa, T., Kamba, T., Yoshimura, K., Nakamura, E. et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. Urology 2009; 73(5): 1104-9.

33. Saad, F., Ivanescu, C., Phung, D., Loriot, Y., Abhyankar, S. et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. Prostate cancer and prostatic diseases 2017; 20(1): 110-116.

34. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute 1993; 85(5): 365-376.

35. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 1998; 16(1): 139-44.

36. Chu, D., Popovic, M., Chow, E., Cella, D., Beaumont, J. L. et al. Development, characteristics and validity of the EORTC QLQ-PR25 and the FACT-P for assessment of quality of life in prostate cancer patients. Journal of comparative effectiveness research 2014; 3(5): 523-31.

37. van Andel, G., Bottomley, A., Fossa, S. D., Efficace, F., Coens, C. et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2008; 44(16): 2418-24.

38. van Reenen, M., Janssen, B. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1 [online]. Stand: 04.2015. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf [Zugriff: 21.04.2021]. 2015.

39. Pickard, A. S., Neary, M. P., Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes 2007; 5: 70.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. Stand: 07.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom) [online]. Stand: 05.11.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4534/2020-11-05_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-541_BAnz.pdf [Zugriff: 21.04.2021]. 2020.

42. Esper, P., Mo, F., Chodak, G., Sinner, M., Cella, D. et al. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology 1997; 50(6): 920-928.

43. Webster, K., Odom, L., Peterman, A., Lent, L., Cella, D. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. Qual. Life Res. 1999; 8: 604.

44. Cella, D., Nichol, M. B., Eton, D., Nelson, J. B., Mulani, P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health 2009; 12(1): 124-129.

45. Cella, D. The Validity of version 4 of the Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P). Stand: 15.01.2012. 2012.

46. 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. 13 G v. 9.8.2019 I 1202 [online]. Stand: 09.08.2019. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf [Zugriff: 21.04.2021]. 2019.

47. Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., Walter, S. D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Epidemiology 1997; 50(6): 683-691.

48. Whitehead, A. Combining Estimates of a Treatment Difference Across Trials. Meta-Analysis Of Controlled Clinical Trials. 2002: 57-98.

49. Schöttker, B., Lühmann, D., Boulkhemair, D., Raspe, H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88 [online]. Stand: 2009. URL: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf [Zugriff: 12.03.2020]. 2009.

50. European Medicines Agency (EMA). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Xtandi. EMA/CHMP/510072/2020. Stand: 25.02.2021. 2021.

51. 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/ct2/show/NCT02446405 [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.

52. 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/trial/2014-003190-42/IE [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.

53. 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: 29.04.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003190-42-GB [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

54. 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 [online]. Stand: 30.04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003190-42-IE [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.

55. NHMRC Clinical Trials Centre (CTC), University of Sydney. ICTRP: ACTRN12614000110684. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET [online]. Stand: 10.02.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000110684 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

56. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) Ltd. Clinical Study Report: Randomized Phase 3 Trial of Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer: ENZAMET. Stand: 10.06.2019. 2019.

57. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten für den Vergleich von Enzalutamid gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 29.06.2020. 2020.

58. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 07.02.2020. 2020.

59. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 07.02.2020. 2020.

60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 919. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-20 [online]. Stand: 28.05.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3561/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

61. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 07.07.2020. 2020.

62. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 28.02.2020. 2020.

63. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Einzelkomponenten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 24.04.2020. 2020.

64. Astellas Pharma. Ergänzende post-hoc Analysen zur Mortalität und Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 01.02.2021. 2021.

65. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Einzelkomponenten zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 24.04.2020. 2020.

66. Astellas Pharma. Ergänzende Kaplan-Meier-Kurven zur Mortalität und Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 01.02.2021. 2021.

67. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 24.04.2020. 2020.

68. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven + Grafische Darstellungen zum Verlauf) zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 19.03.2020. 2020.

69. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten (Expositionszeit-adjustierte Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 07.07.2020. 2020.

70. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 24.04.2020. 2020.

71. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten (AESI) zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 20.02.2020. 2020.

72. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 20.02.2020. 2020.

73. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit (Inzidenzen) zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 29.06.2020. 2020.

74. Astellas Pharma. Post-hoc Sensitivitätsanalyse zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 13.01.2021. 2021.

75. Astellas Pharma. Post-hoc Sensitivitätsanalyse (Kaplan-Meier Kurven) zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum direkten Vergleich gegenüber Docetaxel - Studie ENZAMET. Stand: 01.02.2021. 2021.

76. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) Ltd. Statistical Analysis Plan Version 2.0: Randomized Phase 3 Trial of Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer: ENZAMET. Stand: 15.02.2019. 2019.

77. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). SUPPLEMENTARY STATISTICAL ANALYSIS PLAN Version 1.0: Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET. Stand: 01.03.2019. 2019.

78. Armstrong, A. J., Shore, N. D., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., Holzbeierlein, J. et al. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. The Journal of urology 2020: 101097JU0000000000001568.

79. Stenzl, A., Dunshee, C., De Giorgi, U., Alekseev, B., Iguchi, T. et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. European urology 2020; 78(4): 603-614.

80. Morgans, A. K., Chen, Y. H., Sweeney, C. J., Jarrard, D. F., Plimack, E. R. et al. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(11): 1088-1095.

81. Harshman, L. C., Chen, Y. H., Liu, G., Carducci, M. A., Jarrard, D. et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(4): 376-382.

82. James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P. et al. Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A multi-arm, multistage randomized controlled trial. BJU international 2009; 103(4): 464-469.

83. James, N. D., Spears, M. R., Clarke, N. W., Dearnaley, D. P., De Bono, J. S. et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). European urology 2015; 67(6): 1028-1038.

84. Clarke, N. W., Ali, A., Ingleby, F. C., Hoyle, A., Amos, C. L. et al. Corrigendum to Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial: Ann Oncol 2019; 30: 1992-2003. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2020; 31(3): 442.

85. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). 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: 30.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02677896 [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.

86. 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/trial/2015-003869-28/NL [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.

87. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). ICTRP: DRKS00010483. 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: 22.02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010483 [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.

88. Astellas Pharma Global Development, Inc (APGD). ICTRP: EU Clinical Trials Register: 2015-003869-28-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: 11.01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003869-28-NL [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.

89. Astellas Pharma Global Development, Inc (APGD). AMIce: EUCTR2015-003869-28. 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.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.

90. 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: 23.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04076059 [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.

91. 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: 01.03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04076059 [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.

92. Medical Research Council. ClinicalTrials.gov: NCT00268476. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) [online]. Stand: 13.11.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00268476 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

93. University College London. EU-CTR: 2004-000193-31. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000193-31/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.

94. Medical Research Council (UK). ICTRP: ISRCTN78818544. Systemic therapy in advanced or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy [online]. Stand: 22.06.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78818544 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

95. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ClinicalTrials.gov: NCT00309985. Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer (CHAARTED) [online]. Stand: 27.10.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00309985 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

96. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ICTRP: NCT00309985. Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer CHAARTED [online]. Stand: 12.12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00309985 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

97. A.O.U. San Giovanni Battista di Torino, Italy ClinicalTrials.gov: NCT00796458. Androgen Ablation With or Without Docetaxel in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 12.08.2013. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796458 [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.

98. AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO. EU Clinical Trials Register: 2004-003495-11. PHASE III STUDY OF CHEMOHORMONAL THERAPY WITH TO DIFFERENT MODALITIES CONCOMITANT OR ALTERNATE VERSUS HORMONAL THERAPY ALONE IN ADVANCED PROSTATE CANCER PATIENTS [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-003495-11/IT [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.

99. UNICANCER. ClinicalTrials.gov: NCT00104715. Hormone Therapy and Docetaxel or Hormone Therapy Alone in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 21.02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00104715 [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.

100. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abirateronacetat (Zytiga®). Modul 4 A. Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern [online]. Stand: 13.12.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2219/2017-12-13_Modul4A_Abirateronacetat.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.

101. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 605. Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A17-64 [online]. Stand: 13.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abirateronacetat-D-337.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.

102. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 628. Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-64. Auftrag A18-26 [online]. Stand: 11.05.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2344/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat_nAWG_D-337_Addendum.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.

103. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Abirateronacetat. Vom 7. Juni 2018 [online]. Stand: 07.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5270/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_ZD.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.

104. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. Stand: 07.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-335/2018-06-07_Geltende-Fassung_Abirateronacetat_D-337.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.

105. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Apalutamid (Erleada®). Modul 4 A. Erleada® zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3560/2020-02-24_Modul4A_Apalutamid.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 954. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-20. Auftrag: A20-62 [online]. Stand: 06.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3746/2020-08-20_Addendum-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

107. 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 – Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Apalutamid neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) [online]. Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_BAnz.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

109. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: 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). ARCHES. Version 1.0. Stand: 04.04.2019. 2019.

110. Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Protocol. CHAARTED: ChemoHormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 373(8): 737-746.

111. James, N. D., de Bono, J. S., Spears, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D. et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. Protocol. STAMPEDE. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy. A 5-stage multi-arm randomised controlled trial. The New England journal of medicine 2017; 377(4): 338-351.

112. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten für den Vergleich von Enzalutamid gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 07.02.2020. 2020.

113. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten für den Vergleich von Enzalutamid gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 21.02.2020. 2020.

114. James, N. D., Sydes, M. STAMPEDE. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy A multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Version 19.0 [online]. Stand: 01.06.2018. URL: http://www.stampedetrial.org/media/2032/stampede_protocol_v190_clean.pdf [Zugriff: 01.08.2019]. 2018.

115. James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Supplementary. Lancet 2016; 387(10024): 1163-77.

116. Schaeffer, E., Srinivas, S., Antonarakis, E. S., Armstrong, A. J., Bekelman, J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Prostate Cancer. Version 2.2021 [online]. Stand: 17.02.2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx [Zugriff: 29.03.2021]. 2021.

117. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 18.06.2019 [online]. Stand: 18.06.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-534/AM-RL-VI-Off-label-2019-06-18.pdf [Zugriff: 20.06.2019]. 2019.

118. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 20.09.2019. 2019.

119. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 06.02.2020. 2020.

120. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Meta-Analysen der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB. Stand: 13.03.2020. 2020.

121. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Forest-Plots zu den Meta-Analysen der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB. Stand: 13.03.2020. 2020.

122. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 20.09.2019. 2019.

123. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 06.02.2020. 2020.

124. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY MORTALITY. Final Version. Stand: 08.02.2021. 2021.

125. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 24.02.2020. 2020.

126. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 20.09.2019. 2019.

127. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY MORBIDITY. Final Version Stand: 08.02.2021. 2021.

128. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY QUALITY OF LIFE. Final Version. Stand: 09.02.2021. 2021.

129. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY QUALITY OF LIFE – FACT-P. Final version. Stand: 09.01.2020. 2020.

130. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 06.02.2020. 2020.

131. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 05.02.2020. 2020.

132. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY SAFETY. Final Version. Stand: 08.02.2021. 2021.

133. Astellas Pharma. Ergänzende post-hoc Analysen zur unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 08.12.2020. 2020.

134. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY SAFETY - FURTHER SOC/PT. Final version. Stand: 09.02.2021. 2021.

135. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 24.04.2020. 2020.

136. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Meta-Analyse "Serious Adverse Events - SOC Blood and lymphatic system disorders" der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB. Stand: 16.12.2020. 2020.

137. Astellas Pharma. Post-hoc Analyse zu den "Serious Adverse Events - SOC Blood and lymphatic system disorders" (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 16.12.2020. 2020.

138. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Forest-Plot zur Meta-Analyse "Serious Adverse Events - SOC Blood and lymphatic system disorders" der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB. Stand: 16.12.2020. 2020.

139. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Sensitivitätsanalysen (ohne Docetaxel-Vorbehandlung) der Safety-Endpunkte zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 29.06.2020. 2020.

140. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Sensitivitätsanalysen (ohne Docetaxel-Vorbehandlung) der Safety-Endpunkte zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 29.06.2020. 2020.

141. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ENZAMET. Stand: 06.02.2020. 2020.

142. Astellas Pharma. INDIRECT TREATMENT COMPARISON BY BUCHER METHOD. TABLES AND FIGURES FOR THE BENEFIT CATEGORY MORTALITY - SENSITIVITY ANALYSES. Final Version. Stand: 12.03.2021. 2021.

143. European Medicines Agency (EMA). Follow-up Scientific Advice. Enzalutamide (MDV3100, ASP9785, Xtandi). Stand: 24.09.2015. 2015.

144. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). STATISTICAL ANALYSIS PLAN: 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). ARCHES. Version 3.0. Stand: 15.11.2018. 2018.

145. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten der unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 05.02.2020. 2020.

146. Astellas Pharma. Ergänzende post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT - Studie ARCHES. Stand: 24.11.2020. 2020.

147. Astellas Pharma. Post-hoc Analyse (Kaplan-Meier Kurve) zu den "Serious Adverse Events - SOC Blood and lymphatic system disorders" (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB - Studie ENZAMET. Stand: 16.12.2020. 2020.

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	01.04.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Enzalutamide (Word variations have been searched)	708
2	Enzalutamid (Word variations have been searched)	708
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)	34
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	722
8	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5.642
9	prostat* NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR adenocarcinom*) (Word variations have been searched)	14.818
10	prostat* NEAR/3 (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) (Word variations have been searched)	6.659
11	PC OR PCa OR CaP OR HSPC OR CSPC OR HSPCa OR CSPCa (Word variations have been searched)	38.255
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	50.042
13	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5.237
14	metasta* (Word variations have been searched)	44.297
15	(cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) NEAR/3 (disseminat* OR spread* OR migrat*) (Word variations have been searched)	1.548
16	secondar* NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) (Word variations have been searched)	3.394
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	47.322
18	#12 AND #17	6.117
19	mHSPC OR mCSPC OR m1HSPC OR m1CSPC OR m1HSPCa OR m1CSPCa (Word variations have been searched)	116
20	#18 OR #19	6.117
21	#7 AND #20	598
22	#7 AND #20 [Einschränkung nach Trials]	**594**

Datenbankname	*Embase®*
Suchoberfläche	*Ovid*
Datum der Suche	01.04.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity*[a]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Enzalutamide.mp.	7.082
2	Enzalutamid.mp.	32
3	MDV3100.mp.	424
4	MDV-3100.mp.	553
5	MDV 3100.mp.	553
6	Xtandi.mp.	195
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	7.435
8	exp prostate cancer/	228.480
9	exp prostate carcinoma/	32.854
10	(prostat* adj3 (cancer* OR carcinom* OR adenocarcinom*)).mp.	271.811
11	(prostat* adj3 (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	60.546
12	(PC OR PCa OR CaP OR HSPC OR CSPC OR HSPCa OR CSPCa).ti,ab.	230.239
13	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	470.286
14	exp metastasis/	665.405
15	metasta*.mp.	935.646
16	((cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) adj3 (disseminat* OR spread* OR migrat*)).mp.	63.413
17	(secondar* adj3 (cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	29.942
18	14 OR 15 OR 16 OR 17	986.617
19	13 AND 18	81.410
20	(mHSPC OR mCSPC OR m1HSPC OR m1CSPC OR m1HSPCa OR m1CSPCa).ti,ab.	406
21	19 OR 20	81.422
22	random*.tw.	1.658.275
23	placebo*.mp.	474.232
24	double-blind*.tw.	219.918
25	22 OR 23 OR 24	1.919.803
26	7 AND 21 AND 25	1.213
27	Remove duplicates from 26	**1.146**

a: 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. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.

Datenbankname	*MEDLINE*®
Suchoberfläche	*Ovid*
Datum der Suche	01.04.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– *sensitivity- and precision-maximizing version*[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity*[b]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Enzalutamide.mp.	2.037
2	Enzalutamid.mp.	29
3	MDV3100.mp.	194
4	MDV-3100.mp.	1.031
5	MDV 3100.mp.	1.031
6	Xtandi.mp.	33
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	2.317
8	exp prostate cancer/	132.010
9	exp Prostatic Neoplasms/	132.010
10	(prostat* adj3 (cancer* OR carcinom* OR adenocarcinom*)).mp.	148.628
11	(prostat* adj3 (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	137.600
12	(PC OR PCa OR CaP OR HSPC OR CSPC OR HSPCa OR CSPCa).ti,ab.	159.211
13	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	310.107
14	exp Neoplasm Metastasis/	208.556
15	metasta*.mp.	603.728
16	((cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) adj3 (disseminat* OR spread* OR migrat*)).mp.	45.196
17	(secondar* adj3 (cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	19.113
18	14 OR 15 OR 16 OR 17	646.090
19	13 AND 18	42.547
20	(mHSPC OR mCSPC OR m1HSPC OR m1CSPC OR m1HSPCa OR m1CSPCa).ti,ab.	147
21	19 OR 20	42.547
22	7 AND 21	1.321
23	randomized controlled trial.pt.	525.989
24	controlled clinical trial.pt.	94.113
25	randomized.ab.	514.599
26	placebo.ab.	216.563
27	clinical trials as topic/	195.291

Datenbankname	*MEDLINE*®	
Suchoberfläche	*Ovid*	
Datum der Suche	01.04.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– *sensitivity- and precision-maximizing version*[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity*[b]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
28	randomly.ab.	354.129
29	trial.ti.	237.135
30	23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29	1.356.172
31	exp animals/ NOT humans/	4.806.450
32	30 NOT 31	1.248.693
33	randomized controlled trial.pt.	525.989
34	randomized.mp.	889.549
35	placebo*.mp.	238.000
36	33 OR 34 OR 35	965.641
37	22 AND 32	281
38	22 AND 36	258
39	37 OR 38	311
40	Remove duplicates from 39	**310**

a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.

b: 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. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien für Enzalutamid

Datenbankname	*Cochrane*
Suchoberfläche	*The Cochrane Library*
Datum der Suche	01.04.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Enzalutamide (Word variations have been searched)	708
2	Enzalutamid (Word variations have been searched)	708
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)	34
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	722
8	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5.642
9	prostat* NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR adenocarcinom*) (Word variations have been searched)	14.818
10	prostat* NEAR/3 (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) (Word variations have been searched)	6.659
11	PC OR PCa OR CaP OR HSPC OR CSPC OR HSPCa OR CSPCa (Word variations have been searched)	38.255
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	50.042
13	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5.237
14	metasta* (Word variations have been searched)	44.297
15	(cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) NEAR/3 (disseminat* OR spread* OR migrat*) (Word variations have been searched)	1.548
16	secondar* NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) (Word variations have been searched)	3.394
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	47.322
18	#12 AND #17	6.117
19	mHSPC OR mCSPC OR m1HSPC OR m1CSPC OR m1HSPCa OR m1CSPCa (Word variations have been searched)	116
20	#18 OR #19	6.117
21	#7 AND #20	598
22	#7 AND #20 [Einschränkung nach Trials]	**594**

Datenbankname	*Embase®*
Suchoberfläche	*Ovid*
Datum der Suche	01.04.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity*[a]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Enzalutamide.mp.	7.082
2	Enzalutamid.mp.	32
3	MDV3100.mp.	424
4	MDV-3100.mp.	553
5	MDV 3100.mp.	553
6	Xtandi.mp.	195
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	7.435
8	exp prostate cancer/	228.480
9	exp prostate carcinoma/	32.854
10	(prostat* adj3 (cancer* OR carcinom* OR adenocarcinom*)).mp.	271.811
11	(prostat* adj3 (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	60.546
12	(PC OR PCa OR CaP OR HSPC OR CSPC OR HSPCa OR CSPCa).ti,ab.	230.239
13	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	470.286
14	exp metastasis/	665.405
15	metasta*.mp.	935.646
16	((cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) adj3 (disseminat* OR spread* OR migrat*)).mp.	63.413
17	(secondar* adj3 (cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	29.942
18	14 OR 15 OR 16 OR 17	986.617
19	13 AND 18	81.410
20	(mHSPC OR mCSPC OR m1HSPC OR m1CSPC OR m1HSPCa OR m1CSPCa).ti,ab.	406
21	19 OR 20	81.422
22	random*.tw.	1.658.275
23	placebo*.mp.	474.232
24	double-blind*.tw.	219.918
25	22 OR 23 OR 24	1.919.803
26	7 AND 21 AND 25	1.213
27	Remove duplicates from 26	**1.146**

a: 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. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.

Datenbankname	*MEDLINE*®
Suchoberfläche	*Ovid*
Datum der Suche	01.04.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– *sensitivity- and precision-maximizing version*[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity*[b]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Enzalutamide.mp.	2.037
2	Enzalutamid.mp.	29
3	MDV3100.mp.	194
4	MDV-3100.mp.	1.031
5	MDV 3100.mp.	1.031
6	Xtandi.mp.	33
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	2.317
8	exp prostate cancer/	132.010
9	exp Prostatic Neoplasms/	132.010
10	(prostat* adj3 (cancer* OR carcinom* OR adenocarcinom*)).mp.	148.628
11	(prostat* adj3 (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	137.600
12	(PC OR PCa OR CaP OR HSPC OR CSPC OR HSPCa OR CSPCa).ti,ab.	159.211
13	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	310.107
14	exp Neoplasm Metastasis/	208.556
15	metasta*.mp.	603.728
16	((cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) adj3 (disseminat* OR spread* OR migrat*)).mp.	45.196
17	(secondar* adj3 (cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	19.113
18	14 OR 15 OR 16 OR 17	646.090
19	13 AND 18	42.547
20	(mHSPC OR mCSPC OR m1HSPC OR m1CSPC OR m1HSPCa OR m1CSPCa).ti,ab.	147
21	19 OR 20	42.547
22	7 AND 21	1.321
23	randomized controlled trial.pt.	525.989
24	controlled clinical trial.pt.	94.113
25	randomized.ab.	514.599
26	placebo.ab.	216.563
27	clinical trials as topic/	195.291

Datenbankname	*MEDLINE*®	
Suchoberfläche	*Ovid*	
Datum der Suche	01.04.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– *sensitivity- and precision-maximizing version*[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity*[b]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
28	randomly.ab.	354.129
29	trial.ti.	237.135
30	23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29	1.356.172
31	exp animals/ NOT humans/	4.806.450
32	30 NOT 31	1.248.693
33	randomized controlled trial.pt.	525.989
34	randomized.mp.	889.549
35	placebo*.mp.	238.000
36	33 OR 34 OR 35	965.641
37	22 AND 32	281
38	22 AND 36	258
39	37 OR 38	311
40	Remove duplicates from 39	**310**

a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.

b: 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. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.

Suche nach Studien für Docetaxel

Datenbankname	*Cochrane*
Suchoberfläche	*The Cochrane Library*
Datum der Suche	01.04.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor:[Docetaxel] explode all trees	2.139
2	Docetaxel* (Word variations have been searched)	7.437
3	taxotere (Word variations have been searched)	519
4	"taxoltere metro" (Word variations have been searched)	0
5	lit976 (Word variations have been searched)	0
6	Docefrez (Word variations have been searched)	0
7	docetaxol (Word variations have been searched)	18
8	dexotel (Word variations have been searched)	0
9	daxotel (Word variations have been searched)	1
10	oncodocel (Word variations have been searched)	0
11	ANX-514 (Word variations have been searched)	1
12	"RP-56976" (Word variations have been searched)	7
13	"RP56976" (Word variations have been searched)	2
14	"NSC-628503" (Word variations have been searched)	5
15	"NSC628503" (Word variations have been searched)	0
16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	7.546
17	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5.642
18	prostat* NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR adenocarcinom*) (Word variations have been searched)	14.818
19	prostat* NEAR/3 (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) (Word variations have been searched)	6.659
20	PC OR PCa OR CaP OR HSPC OR CSPC OR HSPCa OR CSPCa (Word variations have been searched)	38.255
21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	50.042
22	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5.237
23	metasta* (Word variations have been searched)	44.297
24	(cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) NEAR/3 (disseminat* OR spread* OR migrat*) (Word variations have been searched)	1.548

Datenbankname	*Cochrane*	
Suchoberfläche	*The Cochrane Library*	
Datum der Suche	01.04.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“	
25	secondar* NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) (Word variations have been searched)	3.394
26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	47.322
27	#21 AND #26	6.117
28	mHSPC OR mCSPC OR m1HSPC OR m1CSPC OR m1HSPCa OR m1CSPCa (Word variations have been searched)	116
29	#27 OR #28	6.117
30	#16 AND #29	1.184
31	#16 AND #29 [Einschränkung nach Trials]	**1.163**
a: 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. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.		

Datenbankname	*Embase®*
Suchoberfläche	*Ovid*
Datum der Suche	01.04.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity*[a]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp docetaxel/	61.629
2	Docetaxel*.mp.	63.751
3	taxotere.mp.	4.553
4	taxoltere metro.mp.	2
5	lit976.mp.	0
6	Docefrez.mp.	15
7	docetaxol.mp.	82
8	dexotel.mp.	0
9	daxotel.mp.	5
10	oncodocel.mp.	1
11	ANX-514.mp.	2
12	RP-56976.mp.	80
13	RP56976.mp.	13
14	NSC-628503.mp.	29
15	NSC628503.mp.	0
16	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	63.849
17	exp prostate cancer/	228.480
18	exp prostate carcinoma/	32.854
19	(prostat* adj3 (cancer* OR carcinom* OR adenocarcinom*)).mp.	271.811
20	(prostat* adj3 (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	60.546
21	(PC OR PCa OR CaP OR HSPC OR CSPC OR HSPCa OR CSPCa).ti,ab.	230.239
22	17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	470.286
23	exp metastasis/	665.405
24	metasta*.mp.	935.646
25	((cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) adj3 (disseminat* OR spread* OR migrat*)).mp.	63.413
26	(secondar* adj3 (cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	29.942
27	23 OR 24 OR 25 OR 26	986.617
28	22 AND 27	81.410

Datenbankname	*Embase®*	
Suchoberfläche	*Ovid*	
Datum der Suche	01.04.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity*[a]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
29	(mHSPC OR mCSPC OR m1HSPC OR m1CSPC OR m1HSPCa OR m1CSPCa).ti,ab.	406
30	28 OR 29	81.422
31	random*.tw.	1.658.275
32	placebo*.mp.	474.232
33	double-blind*.tw.	219.918
34	31 OR 32 OR 33	1.919.803
35	16 AND 30 AND 34	2.316
36	Remove duplicates from 35	**2.244**

a: 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. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.

Datenbankname	*MEDLINE*®
Suchoberfläche	*Ovid*
Datum der Suche	01.04.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– *sensitivity- and precision-maximizing version*[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity*[b]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp docetaxel/	10.938
2	Docetaxel*.mp.	17.425
3	taxotere.mp.	1.195
4	taxoltere metro.mp.	1
5	lit976.mp.	0
6	Docefrez.mp.	0
7	docetaxol.mp.	28
8	dexotel.mp.	0
9	daxotel.mp.	1
10	oncodocel.mp.	0
11	ANX-514.mp.	1
12	RP-56976.mp.	18
13	RP56976.mp.	14
14	NSC-628503.mp.	9
15	NSC628503.mp.	0
16	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	17.605
17	exp prostate cancer/	132.010
18	exp Prostatic Neoplasms/	132.010
19	(prostat* adj3 (cancer* OR carcinom* OR adenocarcinom*)).mp.	148.628
20	(prostat* adj3 (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	137.600
21	(PC OR PCa OR CaP OR HSPC OR CSPC OR HSPCa OR CSPCa).ti,ab.	159.211
22	17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	310.107
23	exp Neoplasm Metastasis/	208.556
24	metasta*.mp.	603.728
25	((cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*) adj3 (disseminat* OR spread* OR migrat*)).mp.	45.196
26	(secondar* adj3 (cancer* OR carcinom* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malign*)).mp.	19.113
27	23 OR 24 OR 25 OR 26	646.090

Datenbankname	*MEDLINE*®
Suchoberfläche	*Ovid*
Datum der Suche	01.04.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– *sensitivity- and precision-maximizing version*[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity*[b]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
28	22 AND 27	42.547
29	(mHSPC OR mCSPC OR m1HSPC OR m1CSPC OR m1HSPCa OR m1CSPCa).ti,ab.	147
30	28 OR 29	42.547
31	16 AND 30	2.385
32	randomized controlled trial.pt.	525.989
33	controlled clinical trial.pt.	94.113
34	randomized.ab.	514.599
35	placebo.ab.	216.563
36	clinical trials as topic/	195.291
37	randomly.ab.	354.129
38	trial.ti.	237.135
39	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38	1.356.172
40	exp animals/ NOT humans/	4.806.450
41	39 NOT 40	1.248.693
42	randomized controlled trial.pt.	525.989
43	randomized.mp.	889.549
44	placebo*.mp.	238.000
45	42 OR 43 OR 44	965.641
46	31 AND 41	692
47	31 AND 45	581
48	46 OR 47	745
49	remove duplicates from 48	**745**

a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.

b: 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. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.

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	01.04.2021
Suchstrategie	("Prostate Cancer" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Carcinoma" OR "Prostate tumor" OR "Prostate adenocarcinoma") AND (Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [Other Terms]
Treffer	**276**

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.04.2021
Suchstrategie	("Prostate Cancer" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Carcinoma" OR "Prostate tumor" OR "Prostate adenocarcinoma") AND (Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [All Fields]
Treffer	**104**

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://ictrptest.azurewebsites.net/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	01.04.2021
Suchstrategie	("Prostate Cancer" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Carcinoma" OR "Prostate tumor" OR "Prostate adenocarcinoma") [Condition] AND (Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [Intervention] Recruitment status is: "ALL"
Treffer	**426** Einträge für **248** Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien für Enzalutamid

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.04.2021
Suchstrategie	("Prostate Cancer" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Carcinoma" OR "Prostate tumor" OR "Prostate adenocarcinoma") AND (Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [Other Terms]
Treffer	**276**

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.04.2021
Suchstrategie	("Prostate Cancer" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Carcinoma" OR "Prostate tumor" OR "Prostate adenocarcinoma") AND (Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [All Fields]
Treffer	**104**

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://ictrptest.azurewebsites.net/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	01.04.2021
Suchstrategie	("Prostate Cancer" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Carcinoma" OR "Prostate tumor" OR "Prostate adenocarcinoma") [Condition] AND (Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [Intervention] Recruitment status is: "ALL"
Treffer	**426** Einträge für **248** Studien

Suche nach Studien für Docetaxel

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.04.2021
Suchstrategie	("Prostate Cancer" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Carcinoma" OR "Prostate tumor" OR "Prostate adenocarcinoma") AND (Docetaxel OR Taxotere OR "taxoltere metro" ANX-514 OR "RP-56976" OR "RP56976" OR "NSC-628503" OR "NSC628503") [Other Terms]
Treffer	**503**

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.04.2021
Suchstrategie	("Prostate Cancer" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Carcinoma" OR "Prostate tumor" OR "Prostate adenocarcinoma") AND (Docetaxel OR Taxotere OR "taxoltere metro" ANX-514 OR "RP56976" OR "RP-56976" OR "NSC-628503" OR "NSC628503") [All Fields]
Treffer	**169**

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://ictrptest.azurewebsites.net/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	01.04.2021
Suchstrategie	("Prostate Cancer" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Carcinoma" OR "Prostate tumor" OR "Prostate adenocarcinoma") [Condition] AND (Docetaxel OR Taxotere OR "taxoltere metro" OR lit976 OR Docefrez OR docetaxol OR dexotel OR daxotel OR oncodocel OR ANX-514 OR "RP-56976" OR "RP56976" OR "NSC-628503" OR "NSC628503") [Intervention] Recruitment status is: "ALL"
Treffer	**524** Einträge für **394** Studien

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 E2 (Patientenpopulation) nicht erfüllt:

1. Vaishampayan, U. N., Heilbrun, L. K., Monk, P., Tejwani, S., Sonpavde, G. et al. Clinical Efficacy of Enzalutamide vs Bicalutamide Combined with Androgen Deprivation Therapy in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open 2021; 4(1): e2034633.

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie) nicht erfüllt:

2. Armstrong, A. J., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., Holzbeierlein, J., Villers, A. et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019: Jco190079

3. Armstrong, A. J., Shore, N. D., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., Holzbeierlein, J. et al. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. The Journal of urology 2020: 101097JU0000000000001568.

4. Stenzl, A., Dunshee, C., De Giorgi, U., Alekseev, B., Iguchi, T. et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. European urology 2020; 78(4): 603-614.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien für Enzalutamid

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E2 (Patientenpopulation) nicht erfüllt:

1. Vaishampayan, U. N., Heilbrun, L. K., Monk, P., Tejwani, S., Sonpavde, G. et al. Clinical Efficacy of Enzalutamide vs Bicalutamide Combined with Androgen Deprivation Therapy in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open 2021; 4(1): e2034633.

Suche nach Studien für Docetaxel

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E1 (Studientyp) nicht erfüllt:

2. Aragon-Ching, J. B. Use of early chemotherapy for hormone-sensitive prostate cancer: time for CHAARTED. Asian journal of andrology 2016; 18(3): 444-445.

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E3 (Intervention) nicht erfüllt:

3. Gravis, G., Fizazi, K., Joly, F., Oudard, S., Priou, F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, Open-label, Phase 3 trial. The Lancet Oncology 2013; 14(2): 149-158.

4. Gravis, G., Marino, P., Joly, F., Oudard, S., Priou, F. et al. Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2014; 50(5): 953-62.

5. Gravis, G., Boher, J.-M., Fizazi, K., Joly, F., Priou, F. et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. European urology 2015; 68(2): 196-204.

6. Gravis, G., Boher, J.-M., Joly, F., Soulie, M., Albiges, L. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. European urology 2016; 70(2): 256-62.

7. Lavaud, P., Gravis, G., Foulon, S., Joly, F., Oudard, S. et al. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naive Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. European urology 2018; 73(5): 696-703.

8. Schuurhuizen, C. S. E. W., Marino, P., Braamse, A. M. J., Buffart, L. M., Joly, F. et al. Impact of Patient- and Clinician-Reported Cumulative Toxicity on Quality of Life in Patients With Metastatic Castration-Naive Prostate Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 2018; 16(12): 1481-1488.

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E5 (Endpunkte) nicht erfüllt:

9. Harshman, L. C., Wang, V. X., Hamid, A. A., Santone, G., Drake, C. G. et al. Impact of baseline serum IL-8 on metastatic hormone-sensitive prostate cancer outcomes in the Phase 3 CHAARTED trial (E3805). The Prostate 2020; 80(16): 1429-1437.

Ausschlussgrund: Ausschlusskriterium A1 (Doppelpublikation) nicht erfüllt

10. Sweeney, C. J. ECOG 3805: CHAARTED - ChemoHormonal therapy versus androgen ablation randomized trial for extensive disease in prostate cancer. Clinical Advances in Hematology and Oncology 2006; 4(8): 588-589.

11. James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P. et al. STAMPEDE: Systemic Therapy for Advancing or Metastatic Prostate Cancer--a multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 2008; 20(8): 577-81.

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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT00268476	ClinicalTrials.gov: NCT00268476. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268476. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Intervention
[002]	NCT00510718	ClinicalTrials.gov: NCT00510718. A Phase 1 Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510718. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[003]	NCT00974311	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 [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974311. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[004]	NCT01091103	ClinicalTrials.gov: NCT01091103. Determine Effect of Enzalutamide (MDV3100) on the Androgen Signaling Pathway in Correlation With the Anti-tumor Effects of Enzalutamide [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091103. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[005]	NCT01212991	ClinicalTrials.gov: NCT01212991. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[006]	NCT01284920	ClinicalTrials.gov: NCT01284920. A Study of MDV3100 to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284920. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[007]	NCT01288911	ClinicalTrials.gov: NCT01288911. A Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288911. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[008]	NCT01302041	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: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302041. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[009]	NCT01362374	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: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362374. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[010]	NCT01534052	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: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534052. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[011]	NCT01547299	ClinicalTrials.gov: NCT01547299. Study of Enzalutamide (Formerly MDV3100) as a Neoadjuvant Therapy for Patients Undergoing Prostatectomy for Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547299. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[012]	NCT01565928	ClinicalTrials.gov: NCT01565928. Safety and Tolerability Study of MDV3100 in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565928. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[013]	NCT01605227	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 [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605227. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[014]	NCT01606982	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: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606982. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[015]	NCT01650194	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: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650194. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[016]	NCT01663415	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: 09.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663415. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[017]	NCT01664923	ClinicalTrials.gov: NCT01664923. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Men With Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664923. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[018]	NCT01695044	ClinicalTrials.gov: NCT01695044. A Study of PSMA ADC in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[019]	NCT01867333	ClinicalTrials.gov: NCT01867333. Enzalutamide With or Without Vaccine Therapy for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867333. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[020]	NCT01875250	ClinicalTrials.gov: NCT01875250. Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875250. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[021]	NCT01885949	ClinicalTrials.gov: NCT01885949. Tivozanib + Enzalutamide in Adv Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885949. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[022]	NCT01902251	ClinicalTrials.gov: NCT01902251. Relative Bioavailability Study of Enzalutamide in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 09.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902251. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Vergleichs-therapie
[023]	NCT01911728	ClinicalTrials.gov: NCT01911728. Drug-drug Interaction Study With MDV3100 and a Cocktail of Substrates [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911728. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[024]	NCT01911741	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: 07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911741. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[025]	NCT01927627	ClinicalTrials.gov: NCT01927627. Enzalutamide in Patients With High-risk Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927627. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[026]	NCT01942837	ClinicalTrials.gov: NCT01942837. Phase II Trial of Enzalutamide for CRPC With Correlative Assessment of Androgen Receptor Signaling [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942837. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[027]	NCT01946165	ClinicalTrials.gov: NCT01946165. Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Enzalutamide [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946165. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[028]	NCT01949337	ClinicalTrials.gov: NCT01949337. Enzalutamide With or Without Abiraterone and Prednisone in Treating Patients With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949337. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[029]	NCT01977651	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: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01977651. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[030]	NCT01981122	ClinicalTrials.gov: NCT01981122. A Study of Sipuleucel-T With Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981122. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[031]	NCT01981707	ClinicalTrials.gov: NCT01981707. F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer [online]. Stand: 04.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981707. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[032]	NCT01990196	ClinicalTrials.gov: NCT01990196. Neoadjuvant Phase 2 Study Comparing the Effects of AR Inhibition With/Without SRC or MEK Inhibition in Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990196. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[033]	NCT01995513	ClinicalTrials.gov: NCT01995513. Safety Study of Continued Enzalutamide Treatment In Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995513. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[034]	NCT02003924	ClinicalTrials.gov: NCT02003924. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003924. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[035]	NCT02008058	ClinicalTrials.gov: NCT02008058. Observational Longitudinal Study of Pain in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008058. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[036]	NCT02012296	ClinicalTrials.gov: NCT02012296. Enzalutamide and Mifepristone in Treating Patients With Metastatic Hormone Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012296. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[037]	NCT02012920	ClinicalTrials.gov: NCT02012920. A Study to Evaluate Oral VT-464 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012920. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[038]	NCT02023463	ClinicalTrials.gov: NCT02023463. Enzalutamide, Radiation Therapy and Hormone Therapy in Treating Patients With Intermediate or High-Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023463. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[039]	NCT02028988	ClinicalTrials.gov: NCT02028988. Enzalutamide + External Beam Rt For Prostate [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028988. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[040]	NCT02034552	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]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[041]	NCT02057939	ClinicalTrials.gov: NCT02057939. Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM) [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057939. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[042]	NCT02058706	ClinicalTrials.gov: NCT02058706. LHRH Analogue Therapy With Enzalutamide or Bicalutamide in Treating Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058706. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[043]	NCT02064582	ClinicalTrials.gov: NCT02064582. Enzalutamide and Hormone Therapy Before, During, and After Radiation for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064582. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[044]	NCT02090114	ClinicalTrials.gov: NCT02090114. RE-sensitizing With Supraphysiologic Testosterone to Overcome REsistance (The RESTORE Study) [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090114. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[045]	NCT02091531	ClinicalTrials.gov: NCT02091531. Dual mTOR Inhibitor MLN0128 in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091531. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[046]	NCT02099864	ClinicalTrials.gov: NCT02099864. Genetic and Molecular Mechanisms in Assessing Response in Patients With Prostate Cancer Receiving Enzalutamide Therapy [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099864. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[047]	NCT02116582	ClinicalTrials.gov: NCT02116582. A Study to Evaluate Enzalutamide After Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116582. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[048]	NCT02124668	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: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124668. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[049]	NCT02125084	ClinicalTrials.gov: NCT02125084. Enzalutamide Plus Everolimus in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125084. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[050]	NCT02125357	ClinicalTrials.gov: NCT02125357. Sequencing Abiraterone and Enzalutamide in mCRPC [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125357. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[051]	NCT02130700	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: 05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130700. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[052]	NCT02130947	ClinicalTrials.gov: NCT02130947. Exercise Intervention for Pts With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130947. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[053]	NCT02159690	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: 01.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159690. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[054]	NCT02194842	ClinicalTrials.gov: NCT02194842. Phase III Radium 223 mCRPC-PEACE III [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[055]	NCT02199197	ClinicalTrials.gov: NCT02199197. Radium Ra 223 With Enzalutamide Compared to Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199197. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[056]	NCT02202447	ClinicalTrials.gov: NCT02202447. Phase 1 of EC1169 In Patients With Recurrent MCRPC [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202447. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[057]	NCT02203695	ClinicalTrials.gov: NCT02203695. Randomized Salvage Radiation Therapy Plus Enzalutamide Post Prostatectomy [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203695. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[058]	NCT02204072	ClinicalTrials.gov: NCT02204072. BI836845 Plus Enzalutamide in Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204072. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[059]	NCT02207504	ClinicalTrials.gov: NCT02207504. Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207504. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[060]	NCT02213107	ClinicalTrials.gov: NCT02213107. Enzalutamide & Dutasteride as 1st Line Treatment for Patients =/> 65 Years Old With Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213107. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[061]	NCT02215096	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: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215096. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[062]	NCT02215161	ClinicalTrials.gov: NCT02215161. Selinexor in Treating Patients With Abiraterone Acetate and/or Enzalutamide Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215161. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[063]	NCT02225093	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: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225093. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[064]	NCT02225704	ClinicalTrials.gov: NCT02225704. Radium-223 in Combination With Enzalutamide [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225704. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[065]	NCT02228265	ClinicalTrials.gov: NCT02228265. Molecular Features and Pathways in Predicting Drug Resistance in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Enzalutamide [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228265. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[066]	NCT02254785	ClinicalTrials.gov: NCT02254785. Cabazitaxel vs Abiraterone or Enzalutamide in Patients With Poor Prognosis Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254785. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[067]	NCT02256111	ClinicalTrials.gov: NCT02256111. EXTEND Exercise Trial [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256111. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[068]	NCT02268175	ClinicalTrials.gov: NCT02268175. Enzalutamide/Leuprolide +/- Abiraterone/Pred in Prostate [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268175. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[069]	NCT02269982	ClinicalTrials.gov: NCT02269982. Prospective CiRculating prOstate Cancer Predictors in HighEr Risk mCRPC studY [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269982. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[070]	NCT02278185	ClinicalTrials.gov: NCT02278185. Enzalutamide Versus Standard Androgen Deprivation Therapy for the Treatment Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278185. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Intervention
[071]	NCT02286921	ClinicalTrials.gov: NCT02286921. Testosterone Revival Abolishes Negative Symptoms, Fosters Objective Response and Modulates Enzalutamide Resistance [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286921. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[072]	NCT02288247	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288247. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[073]	NCT02288936	ClinicalTrials.gov: NCT02288936. Analyze the Predictive Value of Gene TMPRSS2-ETS in Response to Enzalutamide in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288936. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[074]	NCT02294461	ClinicalTrials.gov: NCT02294461. An Asian Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Enzalutamide in Progressive Metastatic Prostate Cancer Participants [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294461. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[075]	NCT02312557	ClinicalTrials.gov: NCT02312557. Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312557. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[076]	NCT02319837	ClinicalTrials.gov: NCT02319837. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Plus Leuprolide in Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer (EMBARK) [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319837. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[077]	NCT02339168	ClinicalTrials.gov: NCT02339168. Enzalutamide and Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339168. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[078]	NCT02346578	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: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346578. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[079]	NCT02353715	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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353715. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[080]	NCT02366494	ClinicalTrials.gov: NCT02366494. Micro RNAs to Predict Response to Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366494. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[081]	NCT02379390	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 [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379390. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[082]	NCT02380313	ClinicalTrials.gov: NCT02380313. Dose-Finding Study of Afuresertib Administered in Combination With Either Enzalutamide or Aibraterone [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02380313. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[083]	NCT02384382	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: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384382. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[084]	NCT02398526	ClinicalTrials.gov: NCT02398526. Pain Evaluation in Radium-223 Treated Castration Resistant Prostate Cancer Patients With Bone Metastases [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398526. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[085]	NCT02407054	ClinicalTrials.gov: NCT02407054. A Study of Enzalutamide and LY3023414 in Men With Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407054. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[086]	NCT02429193	ClinicalTrials.gov: NCT02429193. Biomarkers of Androgen Response and Resistance In Evolution During a Rising PSA [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429193. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[087]	NCT02430480	ClinicalTrials.gov: NCT02430480. Using Multiparametric MRI to Evaluate Intraprostatic Tumor Responses and Androgen Resistance Patterns in Newly Diagnosed Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430480. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[088]	NCT02432001	ClinicalTrials.gov: NCT02432001. Radiologically Guided Biopsies of mCRPC [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432001. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[089]	NCT02438007	ClinicalTrials.gov: NCT02438007. A Study of Galeterone Compared to Enzalutamide In Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA (AR-V7) Metastatic CRPC [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438007. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[090]	NCT02441517	ClinicalTrials.gov: NCT02441517. A Study of Enzalutamide Re-treatment in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel and/or Cabazitaxel Treatment [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441517. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[091]	NCT02445976	ClinicalTrials.gov: NCT02445976. Once-daily Oral Seviteronel in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide or Abiraterone [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445976. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[092]	NCT02446444	ClinicalTrials.gov: NCT02446444. Enzalutamide in Androgen Deprivation Therapy With Radiation Therapy for High Risk, Clinically Localised, Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446444. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[093]	NCT02452008	ClinicalTrials.gov: NCT02452008. Study of TGF-β Receptor Inhibitor Galunisertib (LY2157299) and Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452008. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[094]	NCT02453009	ClinicalTrials.gov: NCT02453009. Addition of Enzalutamide to First Line Docetaxel for Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453009. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Population
[095]	NCT02456571	ClinicalTrials.gov: NCT02456571. CTC Immune Checkpoint [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456571. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[096]	NCT02471469	ClinicalTrials.gov: NCT02471469. Personalizing Enzalutamide Therapy by Understanding the Relation Between Tumor mRNAs, miRNAs and Treatment Response [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471469. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[097]	NCT02485691	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485691. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[098]	NCT02491411	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 [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491411. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[099]	NCT02494921	ClinicalTrials.gov: NCT02494921. LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[100]	NCT02495974	ClinicalTrials.gov: NCT02495974. European Observational Study of Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495974. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[101]	NCT02500901	ClinicalTrials.gov: NCT02500901. Enzalutamide and Niraparib in the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500901. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[102]	NCT02507570	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: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507570. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[103]	NCT02508636	ClinicalTrials.gov: NCT02508636. Trial of Radiotherapy With Leuprolide and Enzalutamide in High Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508636. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[104]	NCT02512185	ClinicalTrials.gov: NCT02512185. Towards Optimal Prescription of Chemotherapy in Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512185. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[105]	NCT02522715	ClinicalTrials.gov: NCT02522715. Enzalutamide and Cabazitaxel in Treating Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522715. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[106]	NCT02525068	ClinicalTrials.gov: NCT02525068. A Study of Enzalutamide in Combination With AZD5363 in Patients With mCRPC [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525068. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[107]	NCT02532114	ClinicalTrials.gov: NCT02532114. Niclosamide and Enzalutamide in Treating Patients With Castration-Resistant, Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532114. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[108]	NCT02555189	ClinicalTrials.gov: NCT02555189. Enzalutamide With and Without Ribociclib for Metastatic, Castrate-Resistant, Chemotherapy-Naive Prostate Cancer That Retains RB Expression [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555189. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[109]	NCT02566772	ClinicalTrials.gov: NCT02566772. Study of TAS3681 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566772. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[110]	NCT02588001	ClinicalTrials.gov: NCT02588001. Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Enzalutamide [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588001. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[111]	NCT02606123	ClinicalTrials.gov: NCT02606123. Safety and Anti-Tumor Study of Oral EPI-506 for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606123. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[112]	NCT02607228	ClinicalTrials.gov: NCT02607228. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GS-5829 (Alobresib) as a Single Agent and In Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607228. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[113]	NCT02621190	ClinicalTrials.gov: NCT02621190. Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive CTCs [online]. Stand: 08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621190. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[114]	NCT02640534	ClinicalTrials.gov: NCT02640534. Investigation of Metformin in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer in Combination With Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640534. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[115]	NCT02642913	ClinicalTrials.gov: NCT02642913. Study of Enzalutamide With and Without Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642913. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[116]	NCT02663193	ClinicalTrials.gov: NCT02663193. Real-World Study of Enzalutamide and Abiraterone Acetate (With Prednisone) Tolerability [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663193. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[117]	NCT02669147	ClinicalTrials.gov: NCT02669147. A Study to Determine Enzalutamide Long-term Safety and Efficacy After Anti-androgen Therapy for CRPC [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669147. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[118]	NCT02669771	ClinicalTrials.gov: NCT02669771. Long-Term Specified Drug Use-Results Survey for Xtandi Capsule [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669771. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[119]	NCT02677376	ClinicalTrials.gov: NCT02677376. Imaging Biomarkers to Validate Response in Enzalutamide-Treated mCRPC [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677376. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[120]	NCT02677896	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) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677896. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Vergleichs-therapie
[121]	NCT02685267	ClinicalTrials.gov: NCT02685267. Docetaxel/Prednisone Versus Docetaxel/Prednisone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685267. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[122]	NCT02685397	ClinicalTrials.gov: NCT02685397. Management of Castration-Resistant Prostate Cancer With Oligometastases [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685397. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[123]	NCT02711956	ClinicalTrials.gov: NCT02711956. A Study of ZEN003694 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711956. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[124]	NCT02729103	ClinicalTrials.gov: NCT02729103. Treatment Patterns in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729103. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[125]	NCT02740985	ClinicalTrials.gov: NCT02740985. A Phase 1 Clinical Study of AZD4635 in Patients With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740985. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[126]	NCT02758132	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: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758132. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[127]	NCT02787005	ClinicalTrials.gov: NCT02787005. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)(MK-3475-199/KEYNOTE-199) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787005. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[128]	NCT02799745	ClinicalTrials.gov: NCT02799745. A Randomized Study of Enzalutamide in Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799745. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[129]	NCT02813226	ClinicalTrials.gov: NCT02813226. Assessment of New Molecular Imaging Strategies for Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813226. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[130]	NCT02813408	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 [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813408. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[131]	NCT02814968	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: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814968. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[132]	NCT02815033	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: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815033. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[133]	NCT02826772	ClinicalTrials.gov: NCT02826772. Safety, Tolerability, and PK of GT0918 (Proxalutamide) in Subjects With Metastatic Castrate Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826772. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[134]	NCT02833883	ClinicalTrials.gov: NCT02833883. Use of an Experimental Drug, CC-115, With Enzalutamide in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833883. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[135]	NCT02853097	ClinicalTrials.gov: NCT02853097. Cell-Free DNA and RNA in Blood fromMetastatic Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853097. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[136]	NCT02856100	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: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856100. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[137]	NCT02861573	ClinicalTrials.gov: NCT02861573. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MK-3475-365/KEYNOTE-365) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861573. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[138]	NCT02903160	ClinicalTrials.gov: NCT02903160. Prostate Cancer Intensive, Non-Cross Reactive Therapy (PRINT) for Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903160. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[139]	NCT02907372	ClinicalTrials.gov: NCT02907372. Impact of New Generation Hormono-therapy on Cognitive Functions in Elderly Patients Treated for a Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907372. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[140]	NCT02918968	ClinicalTrials.gov: NCT02918968. Study on Enzalutamide and Flutamide in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918968. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[141]	NCT02920229	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920229. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[142]	NCT02922218	ClinicalTrials.gov: NCT02922218. PROSENZA: Prospective Multi-Centre Study of Prognostic Factors in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922218. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[143]	NCT02935205	ClinicalTrials.gov: NCT02935205. Enzalutamide and Indomethacin in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935205. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[144]	NCT02960022	ClinicalTrials.gov: NCT02960022. A Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960022. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[145]	NCT02975934	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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975934. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[146]	NCT02987543	ClinicalTrials.gov: NCT02987543. Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[147]	NCT02991911	ClinicalTrials.gov: NCT02991911. A Phase 1/1b Study of MEDI3726 in Adults Subjects With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991911. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[148]	NCT03002220	ClinicalTrials.gov: NCT03002220. Trial of Rad-223 Activity in Asymptomatic Patients With mCRPC While on Abiraterone or Enzalutamide Besides AR-V7 Status [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002220. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[149]	NCT03016312	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 [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016312. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[150]	NCT03016741	ClinicalTrials.gov: NCT03016741. Cognitive Effects of Androgen Receptor Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016741. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[151]	NCT03050866	ClinicalTrials.gov: NCT03050866. Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive Circulating Tumor Cells (CTCs) [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050866. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[152]	NCT03075735	ClinicalTrials.gov: NCT03075735. Prospective Multicentre Cohort Study PROREPAIR-B (mCRPC) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075735. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[153]	NCT03103724	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 [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103724. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[154]	NCT03110588	ClinicalTrials.gov: NCT03110588. Phase I Trial of PACE for Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110588. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[155]	NCT03123978	ClinicalTrials.gov: NCT03123978. Enzalutamide and Niclosamide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123978. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[156]	NCT03124615	ClinicalTrials.gov: NCT03124615. Effect of Enzalutamide Dose Reduction on Fatigue, Cognition, and Drug Trough Levels in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124615. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[157]	NCT03148795	ClinicalTrials.gov: NCT03148795. A Study of Talazoparib in Men With DNA Repair Defects and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148795. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[158]	NCT03150056	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: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150056. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[159]	NCT03170960	ClinicalTrials.gov: NCT03170960. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[160]	NCT03177187	ClinicalTrials.gov: NCT03177187. Combination Study of AZD5069 and Enzalutamide [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177187. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[161]	NCT03196388	ClinicalTrials.gov: NCT03196388. Enzalutamide and External Beam Hypofractionated Radiotherapy For Intermediate Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196388. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[162]	NCT03236688	ClinicalTrials.gov: NCT03236688. Detection of ARv7 in the Plasma of Men With Advanced Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (MCRP) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236688. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[163]	NCT03243604	ClinicalTrials.gov: NCT03243604. cARdiotoxicity Profile of aBIraTeRone in prostAte Cancer : a pharmacoviGilancE Study [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243604. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[164]	NCT03246347	ClinicalTrials.gov: NCT03246347. A Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel, and Enzalutamide for Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246347. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[165]	NCT03275857	ClinicalTrials.gov: NCT03275857. Cisplatin in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275857. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[166]	NCT03295565	ClinicalTrials.gov: NCT03295565. Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk mCRPC Previously Treated With Docetaxel [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295565. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[167]	NCT03297385	ClinicalTrials.gov: NCT03297385. Dynamics of Androgen Receptor Genomics and Transcriptomics After Neoadjuvant Androgen Ablation [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297385. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[168]	NCT03300505	ClinicalTrials.gov: NCT03300505. ARRx in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03300505. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[169]	NCT03305224	ClinicalTrials.gov: NCT03305224. The Combination Therapy With Ra-223 and Enzalutamide [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305224. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[170]	NCT03310541	ClinicalTrials.gov: NCT03310541. AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310541. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[171]	NCT03314324	ClinicalTrials.gov: NCT03314324. A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314324. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[172]	NCT03325127	ClinicalTrials.gov: NCT03325127. Outcomes of mCRPC Patients Treated With Ra-223 Concomitant With Abiraterone or Enzalutamide- A Chart Review Study [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325127. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[173]	NCT03328364	ClinicalTrials.gov: NCT03328364. A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328364. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[174]	NCT03336983	ClinicalTrials.gov: NCT03336983. Luteinizing Hormone-releasing Hormone Analogue and Enzalutamide +/- Zoledronic Acid in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336983. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Vergleichs-therapie
[175]	NCT03338790	ClinicalTrials.gov: NCT03338790. An Investigational Immunotherapy Study of Nivolumab in Combination With Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338790. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[176]	NCT03344211	ClinicalTrials.gov: NCT03344211. Enzalutamide With or Without Radium Ra 223 Dichloride in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344211. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[177]	NCT03356912	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: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356912. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[178]	NCT03395197	ClinicalTrials.gov: NCT03395197. Talazoparib + Enzalutamide vs. Enzalutamide Monotherapy in mCRPC [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395197. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[179]	NCT03418324	ClinicalTrials.gov: NCT03418324. Study of TRC105 With Abiraterone and With Enzalutamide in Prostate Cancer Patients Progressing on Therapy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418324. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[180]	NCT03419442	ClinicalTrials.gov: NCT03419442. Multi-academic Center Study of Xofigo Patients [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419442. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[181]	NCT03432949	ClinicalTrials.gov: NCT03432949. Radium-223 Combined With Dexamethasone as First-line Therapy in Patients With M+CRPC [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[182]	NCT03437941	ClinicalTrials.gov: NCT03437941. Study to Evaluate CORT125281 in Combination With Enzalutamide in Patients With mCRPC [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437941. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[183]	NCT03464201	ClinicalTrials.gov: NCT03464201. Enzalutamide in Metastatic or Advanced Non-resectable Granulosa Cell Ovarian Tumors: GREKO III Study [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464201. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[184]	NCT03478904	ClinicalTrials.gov: NCT03478904. Study to Compare Capsule and Liquid Formulations of Enzalutamide After Single Dose Administration Under Fasting Conditions in Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478904. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[185]	NCT03480646	ClinicalTrials.gov: NCT03480646. ProSTAR: A Study Evaluating CPI-1205 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480646. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[186]	NCT03514836	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: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514836. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[187]	NCT03526562	ClinicalTrials.gov: NCT03526562. Exercise Prescription Dose for Castration Resistance Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526562. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[188]	NCT03531827	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531827. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[189]	NCT03551782	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: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551782. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[190]	NCT03554317	ClinicalTrials.gov: NCT03554317. COMbination of Bipolar Androgen Therapy and Nivolumab [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554317. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[191]	NCT03556904	ClinicalTrials.gov: NCT03556904. FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE) [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556904. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[192]	NCT03568656	ClinicalTrials.gov: NCT03568656. Study to Evaluate CCS1477 in Advanced Tumours [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568656. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[193]	NCT03569280	ClinicalTrials.gov: NCT03569280. Evaluation of Safety and Efficacy of KPG-121 Plus Enzalutamide, Abiraterone or Apalutamide in CRPC Patients [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569280. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[194]	NCT03641560	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641560. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[195]	NCT03644303	ClinicalTrials.gov: NCT03644303. Targeted Radiotherapy in Androgen-suppressed Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644303. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[196]	NCT03674814	ClinicalTrials.gov: NCT03674814. Study of Drug 1 (Enzalutamide) Plus Drug 2 (Relacorilant) for Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674814. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[197]	NCT03685591	ClinicalTrials.gov: NCT03685591. PF-06952229 Treatment in Adult Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685591. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[198]	NCT03690141	ClinicalTrials.gov: NCT03690141. An Open-label Study Examining the Effect of Tomivosertib (eFT508) in Patients With Advanced Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690141. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[199]	NCT03700099	ClinicalTrials.gov: NCT03700099. Biomarker Analysis of Castration-resistant Prostate Cancer Undergoing Treatment With Docetaxel Followed by Enzalutamide [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700099. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[200]	NCT03709550	ClinicalTrials.gov: NCT03709550. Enzalutamide and Decitabine in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709550. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[201]	NCT03725761	ClinicalTrials.gov: NCT03725761. IMMU-132 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Second Generation AR-Directed Therapy [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725761. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[202]	NCT03734653	ClinicalTrials.gov: NCT03734653. Testosterone Therapy in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734653. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[203]	NCT03751436	ClinicalTrials.gov: NCT03751436. Enzalutamide With Venetoclax in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751436. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[204]	NCT03753243	ClinicalTrials.gov: NCT03753243. Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Androgen Axis Blockade Prior to Prostatectomy for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753243. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[205]	NCT03763253	ClinicalTrials.gov: NCT03763253. Additional Treatments to the Local Tumour for Metastatic Prostate Cancer: Assessment of Novel Treatment Algorithms [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763253. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention
[206]	NCT03764540	ClinicalTrials.gov: NCT03764540. Docetaxel Versus Cabazitaxel Post Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764540. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[207]	NCT03770455	ClinicalTrials.gov: NCT03770455. Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[208]	NCT03778047	ClinicalTrials.gov: NCT03778047. A Study Evaluating Enzalutamide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Related Changes After Drug Switch [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778047. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[209]	NCT03786848	ClinicalTrials.gov: NCT03786848. Personalized Mini-PDX for Metastatic CRPC [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786848. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[210]	NCT03809000	ClinicalTrials.gov: NCT03809000. A Study of Salvage Radiotherapy With or Without Enzalutamide in Recurrent Prostate Cancer Following Surgery [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809000. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[211]	NCT03811652	ClinicalTrials.gov: NCT03811652. A Multiple Ascending Dose Study of MEDI7247 in Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811652. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[212]	NCT03829930	ClinicalTrials.gov: NCT03829930. Combination of Entinostat and Enzalutamide in Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829930. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[213]	NCT03834493	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834493. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[214]	NCT03834519	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) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834519. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[215]	NCT03835533	ClinicalTrials.gov: NCT03835533. Platform Study for Prostate Researching Translational Endpoints Correlated to Response to Inform Use of Novel Combinations [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835533. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[216]	NCT03840200	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: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840200. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[217]	NCT03850795	ClinicalTrials.gov: NCT03850795. HC-1119 Versus Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850795. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[218]	NCT03860987	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: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860987. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[219]	NCT03869762	ClinicalTrials.gov: NCT03869762. Denosumab in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer and Bone Metastases [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869762. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[220]	NCT03878524	ClinicalTrials.gov: NCT03878524. Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[221]	NCT03888612	ClinicalTrials.gov: NCT03888612. Trial of ARV-110 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888612. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[222]	NCT03896984	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) [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896984. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[223]	NCT03899467	ClinicalTrials.gov: NCT03899467. the Safety and Tolerability of Proxalutamide (GT0918) in Subjects With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899467. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[224]	NCT03903835	ClinicalTrials.gov: NCT03903835. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903835. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[225]	NCT03920566	ClinicalTrials.gov: NCT03920566. The Effect of ENZAlutamide on the Anti-Xa Levels of Patients Receiving DOACs [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920566. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[226]	NCT03927391	ClinicalTrials.gov: NCT03927391. Effect of a Reduced Dose Enzalutamide in Frail (m)CRPC Patients on Cognitive Side Effects [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927391. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[227]	NCT03939689	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939689. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[228]	NCT03999515	ClinicalTrials.gov: NCT03999515. Erdafitinib and Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Treating Patients With Double Negative Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999515. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[229]	NCT04015622	ClinicalTrials.gov: NCT04015622. PROstate Cancer TReatment Optimization Via Analysis of Circulating Tumour DNA [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015622. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[230]	NCT04033328	ClinicalTrials.gov: NCT04033328. Study of ORIC-101 in Combination With Enzalutamide [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033328. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[231]	NCT04034095	ClinicalTrials.gov: NCT04034095. A Registry Study to Observe Clinical Outcomes of Participants With High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer in Japan [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034095. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[232]	NCT04052204	ClinicalTrials.gov: NCT04052204. Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[233]	NCT04076059	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) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076059. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Vergleichs-therapie
[234]	NCT04087174	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: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04087174. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[235]	NCT04094519	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: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094519. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[236]	NCT04104893	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 [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[237]	NCT04116775	ClinicalTrials.gov: NCT04116775. Fecal Microbiota Transplant and Pembrolizumab for Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116775. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[238]	NCT04139772	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139772. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[239]	NCT04142060	ClinicalTrials.gov: NCT04142060. Targeting PAM50 Her2-Enriched Phenotype With Enzalutamide in Hormone Receptor-Positive/Her2-Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142060. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[240]	NCT04145375	ClinicalTrials.gov: NCT04145375. Continuation Protocol for ZEN003694 in Patients Experiencing Clinical Benefit While Enrolled in a ZEN003694 Protocol [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145375. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[241]	NCT04157088	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) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157088. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[242]	NCT04179396	ClinicalTrials.gov: NCT04179396. Study of Oral Rucaparib With Other Anticancer Agents in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients (RAMP) [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179396. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[243]	NCT04179864	ClinicalTrials.gov: NCT04179864. Study of Tazemetostat With Enzalutamide or Abiraterone/Prednisone in Subjects With Castration Resistant Prostate Cancer Who Have Not Received Chemotherapy [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179864. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[244]	NCT04188275	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 [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188275. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[245]	NCT04191096	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191096. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention
[246]	NCT04193657	ClinicalTrials.gov: NCT04193657. Toward a Comprehensive Supportive Care Intervention for Older or Frail Men With mCRPC [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193657. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[247]	NCT04207255	ClinicalTrials.gov: NCT04207255. Addition of Opaganib to Androgen Antagonists in Patients With mCRPC [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207255. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[248]	NCT04237584	ClinicalTrials.gov: NCT04237584. A Study Comparing ARB With Radium-223 vs ARB Therapy With Placebo and the Effect Upon Survival for mCRPC Patients [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237584. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[249]	NCT04256993	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256993. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[250]	NCT04290611	ClinicalTrials.gov: NCT04290611. a Vigibase Pharmacovigilance Study of ENzalutamide Drug-induced neurotoxicitY [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04290611. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[251]	NCT04332744	ClinicalTrials.gov: NCT04332744. Enzalutamide Plus Talazoparib for the Treatment of Hormone Sensitive Prostate Cancer (ZZ-First) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332744. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Vergleichs-therapie
[252]	NCT04335682	ClinicalTrials.gov: NCT04335682. Androgen Receptor Directed Therapy on Cognitive Function in Patients Treated With Darolutamide or Enzalutamide [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335682. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[253]	NCT04363164	ClinicalTrials.gov: NCT04363164. Sequential Testosterone and Enzalutamide Prevents Unfavorable Progression [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04363164. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[254]	NCT04381832	ClinicalTrials.gov: NCT04381832. Adenosine Receptor Antagonist Combination Therapy for Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381832. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[255]	NCT04399876	ClinicalTrials.gov: NCT04399876. Pilot Study of an Implantable Microdevice for Evaluating Drug Responses in Situ in Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399876. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[256]	NCT04409288	ClinicalTrials.gov: NCT04409288. Patient Preference of Apalutamide Versus Enzalutamide in Patients With Recurrent or Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409288. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Intervention
[257]	NCT04419402	ClinicalTrials.gov: NCT04419402. Enzalutamide With Lu PSMA-617 Versus Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419402. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[258]	NCT04424654	ClinicalTrials.gov: NCT04424654. Biomarker Analysis of Castration-resistant Prostate Cancer Undergoing Bipolar Androgen Therapy [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04424654. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[259]	NCT04443062	ClinicalTrials.gov: NCT04443062. Lutetium-177-PSMA-I&T in Oligo-metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04443062. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Intervention
[260]	NCT04446117	ClinicalTrials.gov: NCT04446117. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab Versus Second NHT in Subjects With mCRPC [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446117. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[261]	NCT04455750	ClinicalTrials.gov: NCT04455750. A Clinical Study Evaluating The Benefit of Adding Rucaparib to Enzalutamide for Men With Metastatic Prostate Cancer That Has Become Resistant To Testosterone-Deprivation Therapy [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04455750. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[262]	NCT04471974	ClinicalTrials.gov: NCT04471974. ZEN-3694, Enzalutamide, and Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04471974. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[263]	NCT04486937	ClinicalTrials.gov: NCT04486937. SC10914 Monotherapy for the mCRPC With g/s BRCA Mutation [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04486937. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[264]	NCT04495179	ClinicalTrials.gov: NCT04495179. A Study of AZD4635 With Durvalumab and With Cabazitaxel and Durvalumab in Patients With mCRPC [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495179. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[265]	NCT04590976	ClinicalTrials.gov: NCT04590976. Metastatic Prostate Cancer Men‘s Attitudes Towards Treatment of the Local Tumour and Metastasis Evaluative Research [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04590976. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[266]	NCT04597125	ClinicalTrials.gov: NCT04597125. Investigation of Radium-223 Dichloride (Xofigo), a Treatment That Gives Off Radiation That Helps Kill Cancer Cells, Compared to a Treatment That Inactivates Hormones (New Antihormonal Therapy, NAH) in Patients With Prostate Cancer That Has Spread to the Bone Getting Worse on or After Earlier NAH [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04597125. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[267]	NCT04628988	ClinicalTrials.gov: NCT04628988. A Study of CC-90011 and Comparators in Participants With Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04628988. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[268]	NCT04631601	ClinicalTrials.gov: NCT04631601. Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631601. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[269]	NCT04647526	ClinicalTrials.gov: NCT04647526. Study Evaluating mCRPC Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647526. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[270]	NCT04655365	ClinicalTrials.gov: NCT04655365. Detecting Metastases by PyL PET/CT in Subjects Starting Enzalutamide for Untreated Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655365. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[271]	NCT04662996	ClinicalTrials.gov: NCT04662996. Search for Predictive Factors of Resistance to Treatment for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer by Studying the Expression of microRNAs [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662996. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[272]	NCT04704505	ClinicalTrials.gov: NCT04704505. Bipolar Androgen Therapy (BAT) and Radium-223 (RAD) in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704505. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[273]	NCT04742972	ClinicalTrials.gov: NCT04742972. Prostate PMSABR Study [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04742972. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[274]	NCT04787744	ClinicalTrials.gov: NCT04787744. Veterans Affairs Seamless Phase II/III Randomized Trial of STAndard Systemic theRapy With or Without PET-directed Local Therapy for OligoRecurrenT Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04787744. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention
[275]	NCT04821622	ClinicalTrials.gov: NCT04821622. Study of Talazoparib With Enzalutamide in Men With DDR Gene Mutated mCSPC [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04821622. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[276]	ACTRN12614000126617	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: 02.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000126617 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12614000126617.aspx). 2020.	Population
[277]	ACTRN12617000965303	ICTRP: ACTRN12617000965303. Effect of Statins on a Prognostic Plasma Lipid Signature in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000965303 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12617000965303.aspx). 2020.	Studientyp
[278]	ACTRN12619000567123	ICTRP: ACTRN12619000567123. EnzAdapt: Feasibility, acceptability and safety of adaptive dosing of enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000567123 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000567123.aspx). 2020.	Studientyp
[279]	ACTRN12619000720112	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: 09.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000720112 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000720112.aspx). 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[280]	ACTRN12620000463976	ICTRP: ACTRN12620000463976. A prospective, open-label, multi-centre, registry-based randomised clinical trial comparing the cognitive impact of standard-of-care treatments in men aged 75 years or older that have metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000463976 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12620000463976.aspx). 2020.	Population
[281]	DRKS00003998	ICTRP: DRKS00003998. A Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Safety Study of MDV3100 in Patients With Hormone-naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003998 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00003998). 2021.	Studientyp
[282]	DRKS00005405	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005405 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00005405). 2021.	Population
[283]	DRKS00006094	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006094 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00006094). 2021.	Population
[284]	DRKS00006381	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006381 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00006381). 2021.	Studientyp
[285]	DRKS00006448	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006448 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00006448). 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[286]	DRKS00008798	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008798 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00008798). 2021.	Population
[287]	DRKS00008812	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008812 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00008812). 2021.	Population
[288]	DRKS00010483	ICTRP: DRKS00010483. 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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010483 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00010483). 2021.	Vergleichs-therapie
[289]	DRKS00012696	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012696 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00012696). 2021.	Studientyp
[290]	DRKS00012697	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012697 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00012697). 2021.	Population
[291]	EUCTR2009-013174-41	ICTRP: EUCTR2009-013174-41. 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 - AFFIRM [online]. Stand: 01.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013174-41-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013174-41). 2018.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[292]	EUCTR2009-013174-41	ICTRP: EUCTR2009-013174-41. 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 - AFFIRM [online]. Stand: 02.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013174-41-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013174-41). 2019.	Population
[293]	EUCTR2010-020821-41	ICTRP: EUCTR2010-020821-41. 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 - PREVAIL [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020821-41-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020821-41). 2019.	Population
[294]	EUCTR2010-020821-41	ICTRP: EUCTR2010-020821-41. 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 [online]. Stand: 02.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020821-41-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020821-41). 2019.	Population
[295]	EUCTR2010-021287-16	ICTRP: EUCTR2010-021287-16. A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021287-16-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021287-16). 2017.	Studientyp
[296]	EUCTR2012-005431-86	ICTRP: EUCTR2012-005431-86. 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. - 18F-FDHT PET/CT as an early Treatment Response marker [online]. Stand: 03.2014. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005431-86-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005431-86). 2014.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[297]	EUCTR2012-005665-12	ICTRP: 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: 12.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005665-12-SE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005665-12). 2019.	Population
[298]	EUCTR2013-000722-54	ICTRP: EUCTR2013-000722-54. 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: 12.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000722-54-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000722-54). 2019.	Population
[299]	EUCTR2013-002271-17	ICTRP: EUCTR2013-002271-17. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002271-17-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002271-17). 2017.	Studientyp
[300]	EUCTR2013-003022-92	ICTRP: EUCTR2013-003022-92. 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: 02.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003022-92-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003022-92). 2019.	Studientyp
[301]	EUCTR2013-003022-92	ICTRP: EUCTR2013-003022-92. 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: 02.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003022-92-HU [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003022-92). 2019.	Studientyp
[302]	EUCTR2013-004091-34	ICTRP: EUCTR2013-004091-34. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer - RE-AKT [online]. Stand: 04.2014. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004091-34-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34). 2014.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[303]	EUCTR2013-004711-50	ICTRP: EUCTR2013-004711-50. 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: 08.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004711-50-CZ [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004711-50). 2016.	Population
[304]	EUCTR2013-004711-50	ICTRP: EUCTR2013-004711-50. 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: 04.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004711-50-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004711-50). 2020.	Population
[305]	EUCTR2013-004850-97	ICTRP: EUCTR2013-004850-97. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004850-97-IE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004850-97). 2020.	Studientyp
[306]	EUCTR2014-000175-43	ICTRP: EUCTR2014-000175-43. CHemotherapy plus Enzalutamide In first line therapy for castration Resistant prOstate caNcer [online]. Stand: 03.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000175-43-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000175-43). 2015.	Population
[307]	EUCTR2014-000476-26	ICTRP: EUCTR2014-000476-26. Dynamics of Androgen Receptor genomics and transcriptomics after neoadjuvant androgen ablation (DARANA) - Dynamics of Androgen Receptor after neoadjuvant androgen ablation [online]. Stand: 07.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000476-26-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000476-26). 2020.	Studientyp
[308]	EUCTR2014-001161-27	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: 07.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001161-27-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001161-27). 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[309]	EUCTR2014-001162-10	ICTRP: EUCTR2014-001162-10. 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. - NA [online]. Stand: 07.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001162-10-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001162-10). 2015.	Studientyp
[310]	EUCTR2014-001634-28	ICTRP: EUCTR2014-001634-28. A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men [online]. Stand: 06.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001634-28-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001634-28). 2019.	Population
[311]	EUCTR2014-004676-29	ICTRP: EUCTR2014-004676-29. 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: 08.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004676-29-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004676-29). 2015.	Population
[312]	EUCTR2015-000860-32	ICTRP: EUCTR2015-000860-32. 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) - ILUMINATE [online]. Stand: 02.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000860-32-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000860-32). 2017.	Studientyp
[313]	EUCTR2015-003869-28	ICTRP: EUCTR2015-003869-28. 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). - Protocol 9785-CL-0335 ARCHES [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003869-28-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003869-28). 2021.	Vergleichs-therapie

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[314]	EUCTR2015-004617-25	ICTRP: EUCTR2015-004617-25. Enzalutamide and hypofractionated radiation therapy in intermediate-risk localized prostate cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004617-25-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004617-25). 2017.	Studientyp
[315]	EUCTR2016-000300-28	ICTRP: EUCTR2016-000300-28. 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 - PROfound [online]. Stand: 06.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-DK [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000300-28). 2019.	Population
[316]	EUCTR2016-001694-32	ICTRP: EUCTR2016-001694-32. 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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001694-32-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001694-32). 2017.	Studientyp
[317]	EUCTR2016-003141-28	ICTRP: EUCTR2016-003141-28. 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) - ACE: A PhaseI/II trial of AZD5069 in combination with enzalutamide [online]. Stand: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003141-28-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003141-28). 2020.	Studientyp
[318]	EUCTR2016-004963-38	ICTRP: EUCTR2016-004963-38. 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) - OSTRICh trial [online]. Stand: 12.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004963-38-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004963-38). 2019.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[319]	EUCTR2017-000099-27	ICTRP: EUCTR2017-000099-27. Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial - HEAT [online]. Stand: 03.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000099-27-DK [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000099-27). 2020.	Population
[320]	EUCTR2017-001626-17	ICTRP: EUCTR2017-001626-17. 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: 02.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001626-17-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001626-17). 2018.	Studientyp
[321]	EUCTR2017-003287-12	ICTRP: EUCTR2017-003287-12. 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: 03.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003287-12-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003287-12). 2020.	Population
[322]	EUCTR2017-003295-31	ICTRP: EUCTR2017-003295-31. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Talazoparib With Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003295-31-PT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003295-31). 2019.	Population
[323]	EUCTR2018-000779-33	ICTRP: EUCTR2018-000779-33. Effect of a reduced dose on cognitive side effects of enzalutamide in frail mCRPC patients [online]. Stand: 11.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000779-33-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000779-33). 2018.	Population
[324]	EUCTR2018-002350-78	ICTRP: EUCTR2018-002350-78. ProBio : An outcome-adaptive and randomized multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC) [online]. Stand: 11.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002350-78-SE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78). 2018.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[325]	EUCTR2018-003352-20	ICTRP: EUCTR2018-003352-20. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentch and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) [online]. Stand: 06.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20). 2019.	Studientyp
[326]	EUCTR2019-000476-42	ICTRP: EUCTR2019-000476-42. A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH [online]. Stand: 11.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000476-42-CZ [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000476-42). 2020.	Population
[327]	EUCTR2019-000476-42	ICTRP: EUCTR2019-000476-42. A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH [online]. Stand: 11.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000476-42-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000476-42). 2020.	Population
[328]	EUCTR2019-000476-42	ICTRP: EUCTR2019-000476-42. A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH [online]. Stand: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000476-42-HU [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000476-42). 2020.	Population
[329]	EUCTR2019-000476-42	ICTRP: EUCTR2019-000476-42. A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000476-42-LT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000476-42). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[330]	EUCTR2019-001144-22	ICTRP: EUCTR2019-001144-22. 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) - PROCADE [online]. Stand: 05.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001144-22-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001144-22). 2020.	Population
[331]	EUCTR2019-003649-14	ICTRP: EUCTR2019-003649-14. 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: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003649-14-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003649-14). 2020.	Population
[332]	EUCTR2020-000348-77	ICTRP: EUCTR2020-000348-77. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000348-77-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000348-77). 2020.	Population
[333]	EUCTR2020-000348-77	ICTRP: EUCTR2020-000348-77. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000348-77-HU [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000348-77). 2020.	Population
[334]	ISRCTN10246848	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: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10246848 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://isrctn.com/ISRCTN10246848). 2020.	Population
[335]	ISRCTN13103155	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: 07.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13103155 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://isrctn.com/ISRCTN13103155). 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[336]	ISRCTN17168679	ICTRP: ISRCTN17168679. A randomised Phase II study of enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: 09.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17168679 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://isrctn.com/ISRCTN17168679). 2019.	Population
[337]	ISRCTN78818544	ICTRP: ISRCTN78818544. Systemic therapy in advanced or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy [online]. Stand: 06.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78818544 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://isrctn.com/ISRCTN78818544). 2020.	Intervention
[338]	JPRN-JapicCTI-173552	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: 07.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173552 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173552). 2019.	Population
[339]	JPRN-jRCT2011200005	ICTRP: JPRN-jRCT2011200005. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination With Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011200005 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011200005). 2020.	Population
[340]	JPRN-jRCTs051180124	ICTRP: JPRN-jRCTs051180124. The study of COmbination therapy with Radium-223 and Enzalutamide in Osaka City University - CORE-OCU [online]. Stand: 03.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180124 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051180124). 2020.	Studientyp
[341]	JPRN-jRCTs051180140	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: 03.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180140 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051180140). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[342]	JPRN-jRCTs061180030	ICTRP: JPRN-jRCTs061180030. Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Enzalutamide - JCASTRE-Zero [online]. Stand: 02.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180030 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs061180030). 2020.	Studientyp
[343]	JPRN-UMIN000014702	ICTRP: JPRN-UMIN000014702. Clinical study of enzalutamide on castration resistant prostate cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014702 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000017089). 2019.	Studientyp
[344]	JPRN-UMIN000015529	ICTRP: JPRN-UMIN000015529. A multicenter randomized Phase III trial of enzalutamide versus abiraterone as a first-line endocrine therapy for castration-resistant prostate cancer - EN-AB-LE Study for PCa [online]. Stand: 11.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015529 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018040). 2020.	Population
[345]	JPRN-UMIN000015996	ICTRP: JPRN-UMIN000015996. Investigation of clinical efficacy of Enzalutamide and its predictive factors in CRPC patients - Efficacy of Enzalutamide in CRPC patients [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015996 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018599). 2020.	Studientyp
[346]	JPRN-UMIN000016301	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. - 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: 04.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016301 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018916). 2020.	Population
[347]	JPRN-UMIN000018964	ICTRP: JPRN-UMIN000018964. Japanese research for patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer - enzalutamide [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018964 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000021928). 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[348]	JPRN-UMIN000019277	ICTRP: JPRN-UMIN000019277. Evaluation of the mechanisms for castration-resistance using CRPC tissues to predict the efficacy of Enzalutamide [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019277 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000021645). 2019.	Studientyp
[349]	JPRN-UMIN000022102	ICTRP: JPRN-UMIN000022102. Randomized control trial of Abiraterone and Enzalutamide for castration resistant prostate cancer patients. - Abenza trial [online]. Stand: 05.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022102 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025463). 2020.	Population
[350]	JPRN-UMIN000023627	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: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023627 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027193). 2019.	Studientyp
[351]	JPRN-UMIN000031347	ICTRP: JPRN-UMIN000031347. The effect of Enzalutamide and Radium-233 chloride for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastasis [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031347 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035785). 2019.	Population
[352]	NCT00510718	ICTRP: NCT00510718. A PHASE 1, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION SAFETY AND PHARMACOKINETIC STUDY OF MDV3100 IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00510718 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00510718). 2020.	Studientyp
[353]	NCT01091103	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01091103 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01091103). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[354]	NCT01212991	ICTRP: NCT01212991. 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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212991 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01212991). 2020.	Population
[355]	NCT01284920	ICTRP: NCT01284920. A Phase I/II, Open-Label, Uncontrolled, Dose-Escalation Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01284920 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01284920). 2020.	Population
[356]	NCT01288911	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01288911 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01288911). 2020.	Population
[357]	NCT01302041	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302041 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01302041). 2020.	Studientyp
[358]	NCT01534052	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534052 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01534052). 2020.	Studientyp
[359]	NCT01547299	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01547299 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01547299). 2020.	Population
[360]	NCT01565928	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565928 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01565928). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[361]	NCT01606982	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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606982 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01606982). 2017.	Studientyp
[362]	NCT01650194	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650194 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01650194). 2020.	Studientyp
[363]	NCT01663415	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: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663415 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01663415). 2015.	Studientyp
[364]	NCT01664923	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664923 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01664923). 2020.	Population
[365]	NCT01867333	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01867333 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01867333). 2020.	Population
[366]	NCT01875250	ICTRP: NCT01875250. A Phase II Trial of Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01875250 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01875250). 2020.	Population
[367]	NCT01885949	ICTRP: NCT01885949. Phase 2 Combination Trial of Tivozanib and Enzalutamide in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01885949 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01885949). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[368]	NCT01902251	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: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902251 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01902251). 2015.	Vergleichs-therapie
[369]	NCT01911728	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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911728 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01911728). 2017.	Studientyp
[370]	NCT01911741	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: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911741 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01911741). 2015.	Population
[371]	NCT01942837	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942837 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01942837). 2021.	Studientyp
[372]	NCT01946165	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946165 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01946165). 2020.	Population
[373]	NCT01949337	ICTRP: NCT01949337. Phase III Trial of Enzalutamide (NSC# 766085) Versus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone for Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949337 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01949337). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[374]	NCT01977651	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01977651 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01977651). 2020.	Studientyp
[375]	NCT01981122	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981122 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01981122). 2020.	Population
[376]	NCT01990196	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01990196 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01990196). 2020.	Population
[377]	NCT01995513	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995513 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01995513). 2020.	Population
[378]	NCT02003924	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003924 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02003924). 2021.	Population
[379]	NCT02012296	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012296 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02012296). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[380]	NCT02023463	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023463 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02023463). 2021.	Studientyp
[381]	NCT02028988	ICTRP: NCT02028988. Enzalutamide With External Beam Radiation for Intermediate Risk Prostate Cancer: A Phase II Study [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028988 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02028988). 2021.	Studientyp
[382]	NCT02057939	ICTRP: NCT02057939. Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057939 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02057939). 2020.	Studientyp
[383]	NCT02058706	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058706 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02058706). 2020.	Population
[384]	NCT02064582	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064582 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02064582). 2020.	Studientyp
[385]	NCT02090114	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02090114 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02090114). 2020.	Studientyp
[386]	NCT02099864	ICTRP: NCT02099864. Molecular Mechanisms Underlying Tumor Progression Despite Enzalutamide Treatment [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099864 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02099864). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[387]	NCT02116582	ICTRP: NCT02116582. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02116582 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02116582). 2020.	Studientyp
[388]	NCT02124668	ICTRP: NCT02124668. A Phase 2, Multicenter, Single-arm, Open Label Study to Monitor the Safety of Enzalutamide in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124668 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02124668). 2020.	Studientyp
[389]	NCT02125084	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125084 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02125084). 2021.	Studientyp
[390]	NCT02125357	ICTRP: NCT02125357. A Randomized Phase II Study of Sequencing Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125357 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02125357). 2020.	Population
[391]	NCT02159690	ICTRP: NCT02159690. A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159690 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02159690). 2015.	Studientyp
[392]	NCT02194842	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194842 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02194842). 2020.	Population
[393]	NCT02199197	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199197 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02199197). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[394]	NCT02204072	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204072 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02204072). 2021.	Population
[395]	NCT02207504	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207504 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207504). 2020.	Studientyp
[396]	NCT02213107	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213107 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02213107). 2020.	Studientyp
[397]	NCT02225093	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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225093 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02225093). 2017.	Studientyp
[398]	NCT02225704	ICTRP: NCT02225704. A Phase II Study of Radium-223 in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225704 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02225704). 2021.	Studientyp
[399]	NCT02228265	ICTRP: NCT02228265. Identifying Mechanisms of Resistance to Enzalutamide (MDV3100) Treatment in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228265 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228265). 2020.	Studientyp
[400]	NCT02256111	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256111 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02256111). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[401]	NCT02268175	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268175 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02268175). 2020.	Population
[402]	NCT02278185	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278185 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02278185). 2020.	Intervention
[403]	NCT02286921	ICTRP: NCT02286921. A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy vs. Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286921 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02286921). 2020.	Population
[404]	NCT02288936	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02288936 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02288936). 2020.	Studientyp
[405]	NCT02294461	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294461 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02294461). 2021.	Population
[406]	NCT02312557	ICTRP: NCT02312557. Addition of Pembrolizumab Upon Progression on Enzalutamide in Men With mCRPC [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312557 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02312557). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[407]	NCT02319837	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319837 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02319837). 2020.	Population
[408]	NCT02339168	ICTRP: NCT02339168. Enzalutamide and Metformin Combination Therapy to Overcome Autophagy Resistance in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339168 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02339168). 2021.	Studientyp
[409]	NCT02346578	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346578 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02346578). 2020.	Population
[410]	NCT02353715	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353715 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02353715). 2020.	Studientyp
[411]	NCT02366494	ICTRP: NCT02366494. Utility of Exosomal microRNAs to Predict Response to Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02366494 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02366494). 2021.	Studientyp
[412]	NCT02384382	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384382 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02384382). 2020.	Studientyp
[413]	NCT02407054	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407054 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02407054). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[414]	NCT02429193	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429193 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02429193). 2020.	Studientyp
[415]	NCT02430480	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430480 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02430480). 2020.	Studientyp
[416]	NCT02438007	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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02438007 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02438007). 2017.	Population
[417]	NCT02441517	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441517 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02441517). 2020.	Studientyp
[418]	NCT02452008	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452008 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02452008). 2020.	Population
[419]	NCT02471469	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471469 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02471469). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[420]	NCT02485691	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485691 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02485691). 2020.	Population
[421]	NCT02491411	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491411 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02491411). 2020.	Studientyp
[422]	NCT02495974	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495974 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02495974). 2020.	Studientyp
[423]	NCT02500901	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500901 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500901). 2020.	Studientyp
[424]	NCT02507570	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02507570 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02507570). 2020.	Studientyp
[425]	NCT02522715	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02522715 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02522715). 2020.	Studientyp
[426]	NCT02532114	ICTRP: NCT02532114. A Phase I Study of Niclosamide in Combination With Enzalutamide in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02532114 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02532114). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[427]	NCT02555189	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555189 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02555189). 2020.	Population
[428]	NCT02607228	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607228 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607228). 2021.	Studientyp
[429]	NCT02640534	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640534 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640534). 2021.	Population
[430]	NCT02669771	ICTRP: NCT02669771. Xtandi® Capsules 40 mg Protocol for Long-Term Specified Drug Use-Results Survey [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02669771 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02669771). 2020.	Studientyp
[431]	NCT02685267	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685267 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02685267). 2020.	Population
[432]	NCT02685397	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685397 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02685397). 2020.	Population
[433]	NCT02711956	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02711956 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02711956). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[434]	NCT02740985	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740985 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02740985). 2021.	Studientyp
[435]	NCT02758132	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758132 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02758132). 2020.	Studientyp
[436]	NCT02787005	ICTRP: NCT02787005. Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787005 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02787005). 2021.	Studientyp
[437]	NCT02799745	ICTRP: NCT02799745. A Randomized Study of Enzalutamide in Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance (ENACT) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799745 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799745). 2020.	Population
[438]	NCT02814968	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02814968 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02814968). 2021.	Studientyp
[439]	NCT02815033	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815033 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02815033). 2021.	Studientyp
[440]	NCT02833883	ICTRP: NCT02833883. A Phase 1b Study of Enzalutamide Plus CC-115 in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02833883 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02833883). 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[441]	NCT02861573	ICTRP: NCT02861573. Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02861573 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02861573). 2021.	Studientyp
[442]	NCT02903160	ICTRP: NCT02903160. Clinical Trial of a Rapidly Cycling, Non-Cross Reactive Regimen of Approved Therapeutic Agents to Treat Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903160 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02903160). 2020.	Studientyp
[443]	NCT02907372	ICTRP: NCT02907372. Impact of New Generation Hormono-therapy on Cognitive Functions in Elderly Patients Treated for a Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02907372 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02907372). 2020.	Studientyp
[444]	NCT02918968	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918968 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02918968). 2020.	Population
[445]	NCT02935205	ICTRP: NCT02935205. A Phase I/II Study of Enzalutamide in Combination With Indomethacin in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935205 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935205). 2021.	Studientyp
[446]	NCT02960022	ICTRP: NCT02960022. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02960022 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02960022). 2020.	Studientyp
[447]	NCT02975934	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02975934 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02975934). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[448]	NCT02987543	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987543 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987543). 2020.	Population
[449]	NCT02991911	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991911 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02991911). 2020.	Studientyp
[450]	NCT03016312	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016312 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016312). 2021.	Population
[451]	NCT03016741	ICTRP: NCT03016741. Cognitive Effects of Androgen Receptor (AR) Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016741 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016741). 2020.	Studientyp
[452]	NCT03123978	ICTRP: NCT03123978. A Safety Trial of Enzalutamide in Combination With PDMX1001/Niclosamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123978 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123978). 2020.	Studientyp
[453]	NCT03124615	ICTRP: NCT03124615. Effect of Enzalutamide Dose Reduction on Fatigue, Cognition, and Drug Trough Levels in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03124615 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03124615). 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[454]	NCT03177187	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177187 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03177187). 2020.	Studientyp
[455]	NCT03196388	ICTRP: NCT03196388. Enzalutamide and External Beam Hypofractionated Radiotherapy For Intermediate Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196388 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196388). 2020.	Studientyp
[456]	NCT03246347	ICTRP: NCT03246347. A Phase II Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel and Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246347 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03246347). 2020.	Studientyp
[457]	NCT03295565	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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295565 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03295565). 2017.	Population
[458]	NCT03297385	ICTRP: NCT03297385. Dynamics of Androgen Receptor Genomics and Transcriptomics After Neoadjuvant Androgen Ablation [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297385 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297385). 2017.	Studientyp
[459]	NCT03300505	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03300505 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03300505). 2020.	Studientyp
[460]	NCT03305224	ICTRP: NCT03305224. The Study of Combination Therapy With Radium-223 and Enzalutamide in Osaka City University [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03305224 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03305224). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[461]	NCT03310541	ICTRP: NCT03310541. A Pilot Study of AZD5363 for Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Mutations in AKT1, AKT2, or AKT3 [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310541 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310541). 2020.	Studientyp
[462]	NCT03328364	ICTRP: NCT03328364. A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03328364 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03328364). 2020.	Studientyp
[463]	NCT03336983	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336983 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03336983). 2020.	Vergleichs-therapie
[464]	NCT03338790	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338790 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03338790). 2020.	Studientyp
[465]	NCT03344211	ICTRP: NCT03344211. Immune Activation and Cellular Response From Enzalutamide Alone or With Radium223 in Men With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344211 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03344211). 2020.	Population
[466]	NCT03395197	ICTRP: NCT03395197. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TALAZOPARIB WITH ENZALUTAMIDE IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395197 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03395197). 2021.	Population
[467]	NCT03418324	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03418324 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03418324). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[468]	NCT03478904	ICTRP: NCT03478904. Study to Compare Capsule and Liquid Formulations of Enzalutamide After Single Dose Administration Under Fasting Conditions in Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478904 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03478904). 2021.	Population
[469]	NCT03480646	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03480646 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03480646). 2021.	Population
[470]	NCT03531827	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531827 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03531827). 2021.	Studientyp
[471]	NCT03556904	ICTRP: NCT03556904. FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE): A Phase II Randomized Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556904 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03556904). 2020.	Population
[472]	NCT03568656	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568656 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03568656). 2021.	Studientyp
[473]	NCT03569280	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569280 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03569280). 2021.	Studientyp
[474]	NCT03641560	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03641560 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03641560). 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[475]	NCT03674814	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03674814 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03674814). 2020.	Studientyp
[476]	NCT03700099	ICTRP: NCT03700099. Prospective Biomarker Analysis of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Undergoing Sequential Treatment With Docetaxel and Enzalutamide [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03700099 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03700099). 2020.	Studientyp
[477]	NCT03709550	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709550 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709550). 2021.	Studientyp
[478]	NCT03734653	ICTRP: NCT03734653. Square Wave Testosterone Therapy in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734653 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734653). 2020.	Studientyp
[479]	NCT03751436	ICTRP: NCT03751436. Phase Ib/II Study of Enzalutamide With Venetoclax (ABT-199) in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751436 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03751436). 2020.	Studientyp
[480]	NCT03753243	ICTRP: NCT03753243. Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Intensive Androgen Axis Blockade Prior to Prostatectomy for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03753243 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03753243). 2020.	Studientyp
[481]	NCT03770455	ICTRP: NCT03770455. PDL-1 Inhibition With Avelumab and Concurrent Second-generation ADT in African Americans With Castrate-resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770455 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03770455). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[482]	NCT03778047	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778047 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03778047). 2020.	Studientyp
[483]	NCT03809000	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809000 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03809000). 2021.	Population
[484]	NCT03829930	ICTRP: NCT03829930. A Phase I Study of Entinostat in Combination With Enzalutamide for Treatment of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829930 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03829930). 2020.	Studientyp
[485]	NCT03834493	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834493 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03834493). 2021.	Population
[486]	NCT03834519	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834519 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03834519). 2021.	Population
[487]	NCT03850795	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850795 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03850795). 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[488]	NCT03860987	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03860987 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03860987). 2021.	Studientyp
[489]	NCT03869762	ICTRP: NCT03869762. A Phase II Study of Denosumab in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer and Bone Metastases [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03869762 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03869762). 2020.	Studientyp
[490]	NCT03878524	ICTRP: NCT03878524. Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878524). 2020.	Studientyp
[491]	NCT03896984	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896984 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896984). 2020.	Studientyp
[492]	NCT03939689	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939689 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03939689). 2021.	Population
[493]	NCT03999515	ICTRP: NCT03999515. Erdafitinib Plus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Double Negative Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03999515 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03999515). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[494]	NCT04015622	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015622 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04015622). 2021.	Population
[495]	NCT04052204	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04052204). 2021.	Studientyp
[496]	NCT04076059	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04076059 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04076059). 2021.	Vergleichs-therapie
[497]	NCT04087174	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04087174 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087174). 2021.	Studientyp
[498]	NCT04094519	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094519 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094519). 2021.	Studientyp
[499]	NCT04116775	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116775 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04116775). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[500]	NCT04139772	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04139772 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04139772). 2020.	Population
[501]	NCT04179396	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179396 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179396). 2021.	Studientyp
[502]	NCT04179864	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179864 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179864). 2020.	Population
[503]	NCT04191096	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191096 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04191096). 2021.	Intervention
[504]	NCT04207255	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04207255 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04207255). 2020.	Studientyp
[505]	NCT04237584	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04237584 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04237584). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[506]	NCT04290611	ICTRP: NCT04290611. Monitoring the Neurological Toxicity of Enzalumatide Through VigiBase, a Pharmacovigilance Study [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04290611 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04290611). 2020.	Studientyp
[507]	NCT04332744	ICTRP: NCT04332744. A Randomized Phase II Trial to Evaluate the Antitumor Activity of Enzalutamide and Talazoparib (PF-06944076) for the Treatment of Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332744 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04332744). 2021.	Vergleichs-therapie
[508]	NCT04335682	ICTRP: NCT04335682. A Randomized Phase II Study of Androgen Receptor Directed Therapy on COGnitive Function in Patients Treated With Darolutamide or Enzalutamide (ARACOG) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335682 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335682). 2021.	Population
[509]	NCT04363164	ICTRP: NCT04363164. A Randomized Phase II Study Comparing Sequential High Dose Testosterone and Enzalutamide to Enzalutamide Alone in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04363164 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04363164). 2021.	Population
[510]	NCT04409288	ICTRP: NCT04409288. Patient Preference of Apalutamide Versus Enzalutamide in Patients With Recurrent or Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: An Open-label, Randomized, Cross-Over Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04409288 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04409288). 2020.	Intervention
[511]	NCT04419402	ICTRP: NCT04419402. ENZA-p: A Randomised Phase II Trial Using PSMA as a Therapeutic Agent and Prognostic Indicator in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide (ANZUP 1901) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04419402 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419402). 2020.	Population
[512]	NCT04446117	ICTRP: NCT04446117. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination With Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04446117 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04446117). 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[513]	NCT04455750	ICTRP: NCT04455750. CASPAR - A Phase III Trial of Enzalutamide and Rucaparib as a Novel Therapy in First-Line Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04455750 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04455750). 2020.	Population
[514]	NCT04471974	ICTRP: NCT04471974. A Phase 2 Study of BET Bromodomain Inhibitor ZEN-3694 in Combination With Enzalutamide Plus Pembrolizumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04471974 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04471974). 2020.	Studientyp
[515]	NCT04631601	ICTRP: NCT04631601. A Master Protocol Evaluating the Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04631601 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04631601). 2021.	Population
[516]	NCT04647526	ICTRP: NCT04647526. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study Evaluating Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH) [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647526 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04647526). 2021.	Population
[517]	NCT04655365	ICTRP: NCT04655365. Detection and Monitoring of Metastasis by 18F-DCFPyL PET/CT in Subjects Starting Enzalutamide for Untreated Castration Resistant Prostate Cancer and Negative Conventional Imaging [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04655365 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04655365). 2021.	Studientyp
[518]	NL9077	ICTRP: NL9077. A Prospective, Open-label, Two Arm Parallel Study in Men with Prostate Cancer to Investigate the Effect of Enzalutamide on the Pharmacokinetics (PK) of Oxycodone Following a Single 15 mg Oral Dose of Oxycodone Normal-Release [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NL9077 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://trialregister.nl/trial/9077). 2021.	Studientyp
[519]	NTR4086	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR4086 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://trialregister.nl/trial/3919). 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[520]	NTR5164	ICTRP: NTR5164. Pharmacokinetic study of enzalutamide and cabazitaxel combination therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) patients [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR5164 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://trialregister.nl/trial/5018). 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[521]	EUCTR2004-000193-31	EU-CTR: 2004-000193-31. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000193-31/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention
[522]	EUCTR2009-013174-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013174-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[523]	EUCTR2010-018661-35	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018661-35/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[524]	EUCTR2010-018662-23	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018662-23/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[525]	EUCTR2010-020821-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020821-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[526]	EUCTR2010-021287-16	EU-CTR: 2010-021287-16. A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021287-16/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[527]	EUCTR2010-021868-15	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021868-15/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[528]	EUCTR2010-022239-12	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022239-12/HU/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[529]	EUCTR2011-004103-20	EU-CTR: 2011-004103-20. A Phase ½ Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004103-20/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[530]	EUCTR2012-001426-99	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001426-99/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[531]	EUCTR2012-001834-33	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001834-33/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[532]	EUCTR2012-001961-33	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001961-33/BE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[533]	EUCTR2012-005431-86	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005431-86/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[534]	EUCTR2012-005665-12	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005665-12/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[535]	EUCTR2013-000722-54	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000722-54/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[536]	EUCTR2013-002271-17	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002271-17/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[537]	EUCTR2013-003022-92	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003022-92/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[538]	EUCTR2013-004011-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004011-41/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[539]	EUCTR2013-004091-34	EU-CTR: 2013-004091-34. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004091-34/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[540]	EUCTR2013-004405-30	EU-CTR: 2013-004405-30. A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004405-30/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[541]	EUCTR2013-004711-50	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004711-50/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[542]	EUCTR2013-004850-97	EU-CTR: 2013-004850-97. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004850-97/IE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[543]	EUCTR2013-005504-34	EU-CTR: 2013-005504-34. Randomized phase II CAbazitaxel dose Individualization and Neutropenia prevention TriAl (CAINTA) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005504-34/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[544]	EUCTR2014-000175-43	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000175-43/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[545]	EUCTR2014-000476-26	EU-CTR: 2014-000476-26. Dynamics of Androgen Receptor genomics and transcriptomics after neoadjuvant androgen ablation (DARANA) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000476-26/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[546]	EUCTR2014-001161-27	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001161-27/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[547]	EUCTR2014-001162-10	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001162-10/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[548]	EUCTR2014-001634-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001634-28/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[549]	EUCTR2014-001787-36	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001787-36/BE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[550]	EUCTR2014-002054-39	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002054-39/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[551]	EUCTR2014-003191-23	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003191-23/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[552]	EUCTR2014-003192-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003192-28/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[553]	EUCTR2014-004676-29	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004676-29/AT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[554]	EUCTR2014-004982-25	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004982-25/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[555]	EUCTR2014-005079-10	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005079-10/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[556]	EUCTR2015-000860-32	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000860-32/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[557]	EUCTR2015-001111-12	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001111-12/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[558]	EUCTR2015-001361-27	EU-CTR: 2015-001361-27. CTC-STOP: Utilising Circulating Tumour Cell (CTC) Counts to Optimize Systemic Therapy of Metastatic Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001361-27/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[559]	EUCTR2015-003397-33	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003397-33/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[560]	EUCTR2015-003644-40	EU-CTR: 2015-003644-40. Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003644-40/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[561]	EUCTR2015-003741-26	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003741-26/BE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[562]	EUCTR2015-003869-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003869-28/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Vergleichs-therapie
[563]	EUCTR2015-004314-15	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004314-15/CZ/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[564]	EUCTR2015-004596-72	EU-CTR: 2015-004596-72. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004596-72/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[565]	EUCTR2015-004617-25	EU-CTR: 2015-004617-25. Enzalutamide and hypofractionated radiation therapy in intermediate-risk localized prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004617-25/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[566]	EUCTR2015-004764-10	EU-CTR: 2015-004764-10. A Phase ½ 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004764-10/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[567]	EUCTR2016-000300-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000300-28/AT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[568]	EUCTR2016-000869-23	EU-CTR: 2016-000869-23. Targeting cancer care with the use of genetic profiling [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000869-23/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[569]	EUCTR2016-001248-20	EU-CTR: 2016-001248-20. Impact of new generation hormono-therapy on cognitive functions in elderly patients treated for a metastatic prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001248-20/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[570]	EUCTR2016-001694-32	EU-CTR: 2016-001694-32. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001694-32/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[571]	EUCTR2016-001888-36	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001888-36/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[572]	EUCTR2016-002036-32	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002036-32/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[573]	EUCTR2016-002057-38	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002057-38/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[574]	EUCTR2016-002312-41	EU-CTR: 2016-002312-41. Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002312-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[575]	EUCTR2016-002993-11	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002993-11/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[576]	EUCTR2016-003092-22	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003092-22/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[577]	EUCTR2016-003141-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003141-28/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[578]	EUCTR2016-003162-13	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003162-13/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[579]	EUCTR2016-003163-20	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003163-20/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[580]	EUCTR2016-003291-47	EU-CTR: 2016-003291-47. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003291-47/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[581]	EUCTR2016-003996-23	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003996-23/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[582]	EUCTR2016-004774-17	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004774-17/FI/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention
[583]	EUCTR2016-004963-38	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004963-38/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[584]	EUCTR2017-000099-27	EU-CTR: 2017-000099-27. Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000099-27/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[585]	EUCTR2017-000305-21	EU-CTR: 2017-000305-21. Assessment of bone response after LHRH-A and Enzalutamide plus minus Zoledronic Acid in prostate cancer patients with hormone sensitive metastatic bone disease: a prospectic, phase II, randomized, multicenter study" [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000305-21/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Vergleichs-therapie

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[586]	EUCTR2017-000931-15	EU-CTR: 2017-000931-15. PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000931-15/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[587]	EUCTR2017-001606-14	EU-CTR: 2017-001606-14. A study of patient preference between ODM-201 and Enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001606-14/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[588]	EUCTR2017-001626-17	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001626-17/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[589]	EUCTR2017-001992-22	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001992-22/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[590]	EUCTR2017-002534-23	EU-CTR: 2017-002534-23. SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-208 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002534-23/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[591]	EUCTR2017-002641-29	EU-CTR: 2017-002641-29. A Phase ½, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002641-29/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[592]	EUCTR2017-003287-12	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003287-12/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[593]	EUCTR2017-003295-31	EU-CTR: 2017-003295-31. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Talazoparib With Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003295-31/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[594]	EUCTR2017-003549-72	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003549-72/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[595]	EUCTR2017-003552-23	EU-CTR: 2017-003552-23. A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003552-23/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[596]	EUCTR2017-004034-29	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004034-29/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[597]	EUCTR2017-004927-56	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004927-56/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[598]	EUCTR2018-000459-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000459-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[599]	EUCTR2018-000779-33	EU-CTR: 2018-000779-33. Effect of a reduced dose on cognitive side effects of enzalutamide in frail (m)CRPC patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000779-33/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[600]	EUCTR2018-002587-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002587-28/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[601]	EUCTR2018-002587-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002587-28/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[602]	EUCTR2018-003352-20	EU-CTR: 2018-003352-20. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentch and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003352-20/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[603]	EUCTR2018-003461-34	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003461-34/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[604]	EUCTR2018-003555-38	EU-CTR: 2018-003555-38. A Phase ½, 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003555-38/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[605]	EUCTR2018-003612-45	EU-CTR: 2018-003612-45. TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003612-45/AT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[606]	EUCTR2018-003734-32	EU-CTR: 2018-003734-32. A Phase 1b/2 Study of BXCL701, a Small Molecule Inhibitor of Dipeptidyl Peptidases (DPP), Administered in Combination with the Anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1) Monoclonal Antibody Pembrolizumab (PEMBRO; Keytruda®) in Patients with mCRPC either Small Cell Neuroendocrine Prostate Cancer (SCNC; NEPC) or Adenocarcinoma Phenotype [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003734-32/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[607]	EUCTR2018-004116-22	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004116-22/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[608]	EUCTR2018-004117-40	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004117-40/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[609]	EUCTR2018-004118-16	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004118-16/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[610]	EUCTR2018-004321-86	EU-CTR: 2018-004321-86. First-in-human, dose titration and expansion trial to evaluate safety, immunogenicity and preliminary efficacy of W_pro1 (BNT112) monotherapy and in combination with cemiplimab in patients with prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004321-86/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention
[611]	EUCTR2019-000476-42	EU-CTR: 2019-000476-42. A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH-Therapie [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000476-42/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[612]	EUCTR2019-001144-22	EU-CTR: 2019-001144-22. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001144-22/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[613]	EUCTR2019-001358-24	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001358-24/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[614]	EUCTR2019-002104-40	EU-CTR: 2019-002104-40. A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002104-40/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[615]	EUCTR2019-003096-20	EU-CTR: 2019-003096-20. A randomized phase II trial to evaluate the antitumor activity of Enzalutamide and Talazoparib (PF-06944076) for the treatment of metastatic hormone-naïve prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003096-20/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Vergleichs-therapie
[616]	EUCTR2019-003485-40	EU-CTR: 2019-003485-40. ACTION: Phase I/II Trial of Abiraterone Acetate in Combination with Tildrakizumab (anti-IL23 targeting monoclonal antibody) in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003485-40/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[617]	EUCTR2019-003633-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003633-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[618]	EUCTR2019-003649-14	EU-CTR: 2019-003649-14. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003649-14/BE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[619]	EUCTR2019-004213-13	EU-CTR: 2019-004213-13. A phase 1-2 dose-escalation and expansion study of ST101 in patients with advanced unresectable and metastatic solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004213-13/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[620]	EUCTR2020-000209-10	EU-CTR: 2020-000209-10. A Phase II, Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AZD4635 in Combination with Durvalumab and in Combination with Cabazitaxel and Durvalumab in Patients Who Have Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000209-10/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[621]	EUCTR2020-000290-24	EU-CTR: 2020-000290-24. CYCLONE 1: A Phase 2 Study of Abemaciclib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Previously Treated with a Novel Hormonal Agent and Taxane-based Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000290-24/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[622]	EUCTR2020-000348-77	EU-CTR: 2020-000348-77. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000348-77/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[623]	EUCTR2020-001305-23	EU-CTR: 2020-001305-23. A Master Protocol Evaluating the Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001305-23/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien zu Enzalutamid

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT00268476	ClinicalTrials.gov: NCT00268476. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268476. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Intervention
[002]	NCT00510718	ClinicalTrials.gov: NCT00510718. A Phase 1 Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510718. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[003]	NCT00974311	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 [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974311. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[004]	NCT01091103	ClinicalTrials.gov: NCT01091103. Determine Effect of Enzalutamide (MDV3100) on the Androgen Signaling Pathway in Correlation With the Anti-tumor Effects of Enzalutamide [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091103. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[005]	NCT01212991	ClinicalTrials.gov: NCT01212991. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[006]	NCT01284920	ClinicalTrials.gov: NCT01284920. A Study of MDV3100 to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284920. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[007]	NCT01288911	ClinicalTrials.gov: NCT01288911. A Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288911. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[008]	NCT01302041	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: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302041. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[009]	NCT01362374	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: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362374. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[010]	NCT01534052	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: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534052. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[011]	NCT01547299	ClinicalTrials.gov: NCT01547299. Study of Enzalutamide (Formerly MDV3100) as a Neoadjuvant Therapy for Patients Undergoing Prostatectomy for Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547299. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[012]	NCT01565928	ClinicalTrials.gov: NCT01565928. Safety and Tolerability Study of MDV3100 in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565928. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[013]	NCT01605227	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 [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605227. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[014]	NCT01606982	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: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606982. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[015]	NCT01650194	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: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650194. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[016]	NCT01663415	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: 09.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663415. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[017]	NCT01664923	ClinicalTrials.gov: NCT01664923. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Men With Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664923. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[018]	NCT01695044	ClinicalTrials.gov: NCT01695044. A Study of PSMA ADC in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[019]	NCT01867333	ClinicalTrials.gov: NCT01867333. Enzalutamide With or Without Vaccine Therapy for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867333. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[020]	NCT01875250	ClinicalTrials.gov: NCT01875250. Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875250. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[021]	NCT01885949	ClinicalTrials.gov: NCT01885949. Tivozanib + Enzalutamide in Adv Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885949. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[022]	NCT01902251	ClinicalTrials.gov: NCT01902251. Relative Bioavailability Study of Enzalutamide in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 09.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902251. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Vergleichs-therapie
[023]	NCT01911728	ClinicalTrials.gov: NCT01911728. Drug-drug Interaction Study With MDV3100 and a Cocktail of Substrates [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911728. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[024]	NCT01911741	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: 07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911741. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[025]	NCT01927627	ClinicalTrials.gov: NCT01927627. Enzalutamide in Patients With High-risk Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927627. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[026]	NCT01942837	ClinicalTrials.gov: NCT01942837. Phase II Trial of Enzalutamide for CRPC With Correlative Assessment of Androgen Receptor Signaling [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942837. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[027]	NCT01946165	ClinicalTrials.gov: NCT01946165. Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Enzalutamide [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946165. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[028]	NCT01949337	ClinicalTrials.gov: NCT01949337. Enzalutamide With or Without Abiraterone and Prednisone in Treating Patients With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949337. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[029]	NCT01977651	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: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01977651. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[030]	NCT01981122	ClinicalTrials.gov: NCT01981122. A Study of Sipuleucel-T With Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981122. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[031]	NCT01981707	ClinicalTrials.gov: NCT01981707. F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer [online]. Stand: 04.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981707. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[032]	NCT01990196	ClinicalTrials.gov: NCT01990196. Neoadjuvant Phase 2 Study Comparing the Effects of AR Inhibition With/Without SRC or MEK Inhibition in Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990196. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[033]	NCT01995513	ClinicalTrials.gov: NCT01995513. Safety Study of Continued Enzalutamide Treatment In Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995513. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[034]	NCT02003924	ClinicalTrials.gov: NCT02003924. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003924. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[035]	NCT02008058	ClinicalTrials.gov: NCT02008058. Observational Longitudinal Study of Pain in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008058. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[036]	NCT02012296	ClinicalTrials.gov: NCT02012296. Enzalutamide and Mifepristone in Treating Patients With Metastatic Hormone Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012296. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[037]	NCT02012920	ClinicalTrials.gov: NCT02012920. A Study to Evaluate Oral VT-464 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012920. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[038]	NCT02023463	ClinicalTrials.gov: NCT02023463. Enzalutamide, Radiation Therapy and Hormone Therapy in Treating Patients With Intermediate or High-Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023463. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[039]	NCT02028988	ClinicalTrials.gov: NCT02028988. Enzalutamide + External Beam Rt For Prostate [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028988. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[040]	NCT02034552	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]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[041]	NCT02057939	ClinicalTrials.gov: NCT02057939. Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM) [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057939. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[042]	NCT02058706	ClinicalTrials.gov: NCT02058706. LHRH Analogue Therapy With Enzalutamide or Bicalutamide in Treating Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058706. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[043]	NCT02064582	ClinicalTrials.gov: NCT02064582. Enzalutamide and Hormone Therapy Before, During, and After Radiation for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064582. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[044]	NCT02090114	ClinicalTrials.gov: NCT02090114. RE-sensitizing With Supraphysiologic Testosterone to Overcome REsistance (The RESTORE Study) [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090114. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[045]	NCT02091531	ClinicalTrials.gov: NCT02091531. Dual mTOR Inhibitor MLN0128 in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091531. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[046]	NCT02099864	ClinicalTrials.gov: NCT02099864. Genetic and Molecular Mechanisms in Assessing Response in Patients With Prostate Cancer Receiving Enzalutamide Therapy [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099864. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[047]	NCT02116582	ClinicalTrials.gov: NCT02116582. A Study to Evaluate Enzalutamide After Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116582. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[048]	NCT02124668	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: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124668. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[049]	NCT02125084	ClinicalTrials.gov: NCT02125084. Enzalutamide Plus Everolimus in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125084. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[050]	NCT02125357	ClinicalTrials.gov: NCT02125357. Sequencing Abiraterone and Enzalutamide in mCRPC [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125357. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[051]	NCT02130700	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: 05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130700. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[052]	NCT02130947	ClinicalTrials.gov: NCT02130947. Exercise Intervention for Pts With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130947. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[053]	NCT02159690	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: 01.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159690. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[054]	NCT02194842	ClinicalTrials.gov: NCT02194842. Phase III Radium 223 mCRPC-PEACE III [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[055]	NCT02199197	ClinicalTrials.gov: NCT02199197. Radium Ra 223 With Enzalutamide Compared to Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199197. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[056]	NCT02202447	ClinicalTrials.gov: NCT02202447. Phase 1 of EC1169 In Patients With Recurrent MCRPC [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202447. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[057]	NCT02203695	ClinicalTrials.gov: NCT02203695. Randomized Salvage Radiation Therapy Plus Enzalutamide Post Prostatectomy [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203695. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[058]	NCT02204072	ClinicalTrials.gov: NCT02204072. BI836845 Plus Enzalutamide in Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204072. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[059]	NCT02207504	ClinicalTrials.gov: NCT02207504. Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207504. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[060]	NCT02213107	ClinicalTrials.gov: NCT02213107. Enzalutamide & Dutasteride as 1st Line Treatment for Patients =/> 65 Years Old With Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213107. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[061]	NCT02215096	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: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215096. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[062]	NCT02215161	ClinicalTrials.gov: NCT02215161. Selinexor in Treating Patients With Abiraterone Acetate and/or Enzalutamide Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215161. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[063]	NCT02225093	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: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225093. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[064]	NCT02225704	ClinicalTrials.gov: NCT02225704. Radium-223 in Combination With Enzalutamide [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225704. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[065]	NCT02228265	ClinicalTrials.gov: NCT02228265. Molecular Features and Pathways in Predicting Drug Resistance in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Enzalutamide [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228265. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[066]	NCT02254785	ClinicalTrials.gov: NCT02254785. Cabazitaxel vs Abiraterone or Enzalutamide in Patients With Poor Prognosis Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254785. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[067]	NCT02256111	ClinicalTrials.gov: NCT02256111. EXTEND Exercise Trial [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256111. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[068]	NCT02268175	ClinicalTrials.gov: NCT02268175. Enzalutamide/Leuprolide +/- Abiraterone/Pred in Prostate [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268175. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[069]	NCT02269982	ClinicalTrials.gov: NCT02269982. Prospective CiRculating prOstate Cancer Predictors in HighEr Risk mCRPC studY [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269982. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[070]	NCT02278185	ClinicalTrials.gov: NCT02278185. Enzalutamide Versus Standard Androgen Deprivation Therapy for the Treatment Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278185. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Intervention
[071]	NCT02286921	ClinicalTrials.gov: NCT02286921. Testosterone Revival Abolishes Negative Symptoms, Fosters Objective Response and Modulates Enzalutamide Resistance [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286921. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[072]	NCT02288247	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288247. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[073]	NCT02288936	ClinicalTrials.gov: NCT02288936. Analyze the Predictive Value of Gene TMPRSS2-ETS in Response to Enzalutamide in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288936. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[074]	NCT02294461	ClinicalTrials.gov: NCT02294461. An Asian Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Enzalutamide in Progressive Metastatic Prostate Cancer Participants [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294461. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[075]	NCT02312557	ClinicalTrials.gov: NCT02312557. Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312557. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[076]	NCT02319837	ClinicalTrials.gov: NCT02319837. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Plus Leuprolide in Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer (EMBARK) [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319837. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[077]	NCT02339168	ClinicalTrials.gov: NCT02339168. Enzalutamide and Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339168. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[078]	NCT02346578	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: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346578. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[079]	NCT02353715	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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353715. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[080]	NCT02366494	ClinicalTrials.gov: NCT02366494. Micro RNAs to Predict Response to Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366494. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[081]	NCT02379390	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 [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379390. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[082]	NCT02380313	ClinicalTrials.gov: NCT02380313. Dose-Finding Study of Afuresertib Administered in Combination With Either Enzalutamide or Aibraterone [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02380313. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[083]	NCT02384382	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: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384382. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[084]	NCT02398526	ClinicalTrials.gov: NCT02398526. Pain Evaluation in Radium-223 Treated Castration Resistant Prostate Cancer Patients With Bone Metastases [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398526. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[085]	NCT02407054	ClinicalTrials.gov: NCT02407054. A Study of Enzalutamide and LY3023414 in Men With Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407054. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[086]	NCT02429193	ClinicalTrials.gov: NCT02429193. Biomarkers of Androgen Response and Resistance In Evolution During a Rising PSA [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429193. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[087]	NCT02430480	ClinicalTrials.gov: NCT02430480. Using Multiparametric MRI to Evaluate Intraprostatic Tumor Responses and Androgen Resistance Patterns in Newly Diagnosed Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430480. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[088]	NCT02432001	ClinicalTrials.gov: NCT02432001. Radiologically Guided Biopsies of mCRPC [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432001. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[089]	NCT02438007	ClinicalTrials.gov: NCT02438007. A Study of Galeterone Compared to Enzalutamide In Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA (AR-V7) Metastatic CRPC [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438007. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[090]	NCT02441517	ClinicalTrials.gov: NCT02441517. A Study of Enzalutamide Re-treatment in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel and/or Cabazitaxel Treatment [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441517. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[091]	NCT02445976	ClinicalTrials.gov: NCT02445976. Once-daily Oral Seviteronel in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide or Abiraterone [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445976. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[092]	NCT02446444	ClinicalTrials.gov: NCT02446444. Enzalutamide in Androgen Deprivation Therapy With Radiation Therapy for High Risk, Clinically Localised, Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446444. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[093]	NCT02452008	ClinicalTrials.gov: NCT02452008. Study of TGF-β Receptor Inhibitor Galunisertib (LY2157299) and Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452008. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[094]	NCT02453009	ClinicalTrials.gov: NCT02453009. Addition of Enzalutamide to First Line Docetaxel for Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453009. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Population
[095]	NCT02456571	ClinicalTrials.gov: NCT02456571. CTC Immune Checkpoint [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456571. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[096]	NCT02471469	ClinicalTrials.gov: NCT02471469. Personalizing Enzalutamide Therapy by Understanding the Relation Between Tumor mRNAs, miRNAs and Treatment Response [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471469. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[097]	NCT02485691	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485691. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[098]	NCT02491411	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 [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491411. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[099]	NCT02494921	ClinicalTrials.gov: NCT02494921. LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[100]	NCT02495974	ClinicalTrials.gov: NCT02495974. European Observational Study of Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495974. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[101]	NCT02500901	ClinicalTrials.gov: NCT02500901. Enzalutamide and Niraparib in the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500901. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[102]	NCT02507570	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: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507570. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[103]	NCT02508636	ClinicalTrials.gov: NCT02508636. Trial of Radiotherapy With Leuprolide and Enzalutamide in High Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508636. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[104]	NCT02512185	ClinicalTrials.gov: NCT02512185. Towards Optimal Prescription of Chemotherapy in Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512185. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[105]	NCT02522715	ClinicalTrials.gov: NCT02522715. Enzalutamide and Cabazitaxel in Treating Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522715. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[106]	NCT02525068	ClinicalTrials.gov: NCT02525068. A Study of Enzalutamide in Combination With AZD5363 in Patients With mCRPC [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525068. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[107]	NCT02532114	ClinicalTrials.gov: NCT02532114. Niclosamide and Enzalutamide in Treating Patients With Castration-Resistant, Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532114. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[108]	NCT02555189	ClinicalTrials.gov: NCT02555189. Enzalutamide With and Without Ribociclib for Metastatic, Castrate-Resistant, Chemotherapy-Naive Prostate Cancer That Retains RB Expression [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555189. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[109]	NCT02566772	ClinicalTrials.gov: NCT02566772. Study of TAS3681 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566772. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[110]	NCT02588001	ClinicalTrials.gov: NCT02588001. Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Enzalutamide [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588001. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[111]	NCT02606123	ClinicalTrials.gov: NCT02606123. Safety and Anti-Tumor Study of Oral EPI-506 for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606123. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[112]	NCT02607228	ClinicalTrials.gov: NCT02607228. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GS-5829 (Alobresib) as a Single Agent and In Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607228. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[113]	NCT02621190	ClinicalTrials.gov: NCT02621190. Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive CTCs [online]. Stand: 08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621190. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[114]	NCT02640534	ClinicalTrials.gov: NCT02640534. Investigation of Metformin in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer in Combination With Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640534. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[115]	NCT02642913	ClinicalTrials.gov: NCT02642913. Study of Enzalutamide With and Without Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642913. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[116]	NCT02663193	ClinicalTrials.gov: NCT02663193. Real-World Study of Enzalutamide and Abiraterone Acetate (With Prednisone) Tolerability [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663193. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[117]	NCT02669147	ClinicalTrials.gov: NCT02669147. A Study to Determine Enzalutamide Long-term Safety and Efficacy After Anti-androgen Therapy for CRPC [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669147. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[118]	NCT02669771	ClinicalTrials.gov: NCT02669771. Long-Term Specified Drug Use-Results Survey for Xtandi Capsule [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669771. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[119]	NCT02677376	ClinicalTrials.gov: NCT02677376. Imaging Biomarkers to Validate Response in Enzalutamide-Treated mCRPC [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677376. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[120]	NCT02685267	ClinicalTrials.gov: NCT02685267. Docetaxel/Prednisone Versus Docetaxel/Prednisone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685267. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[121]	NCT02685397	ClinicalTrials.gov: NCT02685397. Management of Castration-Resistant Prostate Cancer With Oligometastases [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685397. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[122]	NCT02711956	ClinicalTrials.gov: NCT02711956. A Study of ZEN003694 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711956. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[123]	NCT02729103	ClinicalTrials.gov: NCT02729103. Treatment Patterns in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729103. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[124]	NCT02740985	ClinicalTrials.gov: NCT02740985. A Phase 1 Clinical Study of AZD4635 in Patients With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740985. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[125]	NCT02758132	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: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758132. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[126]	NCT02787005	ClinicalTrials.gov: NCT02787005. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)(MK-3475-199/KEYNOTE-199) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787005. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[127]	NCT02799745	ClinicalTrials.gov: NCT02799745. A Randomized Study of Enzalutamide in Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799745. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[128]	NCT02813226	ClinicalTrials.gov: NCT02813226. Assessment of New Molecular Imaging Strategies for Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813226. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[129]	NCT02813408	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 [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813408. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[130]	NCT02814968	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: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814968. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[131]	NCT02815033	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: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815033. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[132]	NCT02826772	ClinicalTrials.gov: NCT02826772. Safety, Tolerability, and PK of GT0918 (Proxalutamide) in Subjects With Metastatic Castrate Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826772. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[133]	NCT02833883	ClinicalTrials.gov: NCT02833883. Use of an Experimental Drug, CC-115, With Enzalutamide in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833883. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[134]	NCT02853097	ClinicalTrials.gov: NCT02853097. Cell-Free DNA and RNA in Blood fromMetastatic Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853097. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[135]	NCT02856100	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: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856100. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[136]	NCT02861573	ClinicalTrials.gov: NCT02861573. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MK-3475-365/KEYNOTE-365) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861573. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[137]	NCT02903160	ClinicalTrials.gov: NCT02903160. Prostate Cancer Intensive, Non-Cross Reactive Therapy (PRINT) for Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903160. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[138]	NCT02907372	ClinicalTrials.gov: NCT02907372. Impact of New Generation Hormono-therapy on Cognitive Functions in Elderly Patients Treated for a Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907372. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[139]	NCT02918968	ClinicalTrials.gov: NCT02918968. Study on Enzalutamide and Flutamide in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918968. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[140]	NCT02920229	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920229. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[141]	NCT02922218	ClinicalTrials.gov: NCT02922218. PROSENZA: Prospective Multi-Centre Study of Prognostic Factors in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922218. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[142]	NCT02935205	ClinicalTrials.gov: NCT02935205. Enzalutamide and Indomethacin in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935205. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[143]	NCT02960022	ClinicalTrials.gov: NCT02960022. A Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960022. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[144]	NCT02975934	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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975934. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[145]	NCT02987543	ClinicalTrials.gov: NCT02987543. Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[146]	NCT02991911	ClinicalTrials.gov: NCT02991911. A Phase 1/1b Study of MEDI3726 in Adults Subjects With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991911. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[147]	NCT03002220	ClinicalTrials.gov: NCT03002220. Trial of Rad-223 Activity in Asymptomatic Patients With mCRPC While on Abiraterone or Enzalutamide Besides AR-V7 Status [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002220. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[148]	NCT03016312	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 [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016312. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[149]	NCT03016741	ClinicalTrials.gov: NCT03016741. Cognitive Effects of Androgen Receptor Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016741. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[150]	NCT03050866	ClinicalTrials.gov: NCT03050866. Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive Circulating Tumor Cells (CTCs) [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050866. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[151]	NCT03075735	ClinicalTrials.gov: NCT03075735. Prospective Multicentre Cohort Study PROREPAIR-B (mCRPC) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075735. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[152]	NCT03103724	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 [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103724. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[153]	NCT03110588	ClinicalTrials.gov: NCT03110588. Phase I Trial of PACE for Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110588. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[154]	NCT03123978	ClinicalTrials.gov: NCT03123978. Enzalutamide and Niclosamide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123978. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[155]	NCT03124615	ClinicalTrials.gov: NCT03124615. Effect of Enzalutamide Dose Reduction on Fatigue, Cognition, and Drug Trough Levels in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124615. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[156]	NCT03148795	ClinicalTrials.gov: NCT03148795. A Study of Talazoparib in Men With DNA Repair Defects and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148795. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[157]	NCT03150056	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: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150056. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[158]	NCT03170960	ClinicalTrials.gov: NCT03170960. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[159]	NCT03177187	ClinicalTrials.gov: NCT03177187. Combination Study of AZD5069 and Enzalutamide [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177187. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[160]	NCT03196388	ClinicalTrials.gov: NCT03196388. Enzalutamide and External Beam Hypofractionated Radiotherapy For Intermediate Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196388. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[161]	NCT03236688	ClinicalTrials.gov: NCT03236688. Detection of ARv7 in the Plasma of Men With Advanced Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (MCRP) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236688. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[162]	NCT03243604	ClinicalTrials.gov: NCT03243604. cARdiotoxicity Profile of aBIraTeRone in prostAte Cancer : a pharmacoviGilancE Study [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243604. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[163]	NCT03246347	ClinicalTrials.gov: NCT03246347. A Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel, and Enzalutamide for Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246347. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[164]	NCT03275857	ClinicalTrials.gov: NCT03275857. Cisplatin in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275857. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[165]	NCT03295565	ClinicalTrials.gov: NCT03295565. Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk mCRPC Previously Treated With Docetaxel [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295565. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[166]	NCT03297385	ClinicalTrials.gov: NCT03297385. Dynamics of Androgen Receptor Genomics and Transcriptomics After Neoadjuvant Androgen Ablation [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297385. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[167]	NCT03300505	ClinicalTrials.gov: NCT03300505. ARRx in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03300505. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[168]	NCT03305224	ClinicalTrials.gov: NCT03305224. The Combination Therapy With Ra-223 and Enzalutamide [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305224. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[169]	NCT03310541	ClinicalTrials.gov: NCT03310541. AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310541. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[170]	NCT03314324	ClinicalTrials.gov: NCT03314324. A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314324. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[171]	NCT03325127	ClinicalTrials.gov: NCT03325127. Outcomes of mCRPC Patients Treated With Ra-223 Concomitant With Abiraterone or Enzalutamide- A Chart Review Study [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325127. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[172]	NCT03328364	ClinicalTrials.gov: NCT03328364. A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328364. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[173]	NCT03336983	ClinicalTrials.gov: NCT03336983. Luteinizing Hormone-releasing Hormone Analogue and Enzalutamide +/- Zoledronic Acid in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336983. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Vergleichs-therapie

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[174]	NCT03338790	ClinicalTrials.gov: NCT03338790. An Investigational Immunotherapy Study of Nivolumab in Combination With Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338790. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[175]	NCT03344211	ClinicalTrials.gov: NCT03344211. Enzalutamide With or Without Radium Ra 223 Dichloride in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344211. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[176]	NCT03356912	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: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356912. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[177]	NCT03395197	ClinicalTrials.gov: NCT03395197. Talazoparib + Enzalutamide vs. Enzalutamide Monotherapy in mCRPC [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395197. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[178]	NCT03418324	ClinicalTrials.gov: NCT03418324. Study of TRC105 With Abiraterone and With Enzalutamide in Prostate Cancer Patients Progressing on Therapy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418324. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[179]	NCT03419442	ClinicalTrials.gov: NCT03419442. Multi-academic Center Study of Xofigo Patients [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419442. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[180]	NCT03432949	ClinicalTrials.gov: NCT03432949. Radium-223 Combined With Dexamethasone as First-line Therapy in Patients With M+CRPC [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[181]	NCT03437941	ClinicalTrials.gov: NCT03437941. Study to Evaluate CORT125281 in Combination With Enzalutamide in Patients With mCRPC [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437941. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[182]	NCT03464201	ClinicalTrials.gov: NCT03464201. Enzalutamide in Metastatic or Advanced Non-resectable Granulosa Cell Ovarian Tumors: GREKO III Study [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464201. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[183]	NCT03478904	ClinicalTrials.gov: NCT03478904. Study to Compare Capsule and Liquid Formulations of Enzalutamide After Single Dose Administration Under Fasting Conditions in Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478904. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[184]	NCT03480646	ClinicalTrials.gov: NCT03480646. ProSTAR: A Study Evaluating CPI-1205 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480646. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[185]	NCT03514836	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: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514836. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[186]	NCT03526562	ClinicalTrials.gov: NCT03526562. Exercise Prescription Dose for Castration Resistance Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526562. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[187]	NCT03531827	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531827. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[188]	NCT03551782	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: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551782. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[189]	NCT03554317	ClinicalTrials.gov: NCT03554317. COMbination of Bipolar Androgen Therapy and Nivolumab [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554317. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[190]	NCT03556904	ClinicalTrials.gov: NCT03556904. FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE) [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556904. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[191]	NCT03568656	ClinicalTrials.gov: NCT03568656. Study to Evaluate CCS1477 in Advanced Tumours [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568656. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[192]	NCT03569280	ClinicalTrials.gov: NCT03569280. Evaluation of Safety and Efficacy of KPG-121 Plus Enzalutamide, Abiraterone or Apalutamide in CRPC Patients [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569280. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[193]	NCT03641560	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641560. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[194]	NCT03644303	ClinicalTrials.gov: NCT03644303. Targeted Radiotherapy in Androgen-suppressed Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644303. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[195]	NCT03674814	ClinicalTrials.gov: NCT03674814. Study of Drug 1 (Enzalutamide) Plus Drug 2 (Relacorilant) for Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674814. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[196]	NCT03685591	ClinicalTrials.gov: NCT03685591. PF-06952229 Treatment in Adult Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685591. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[197]	NCT03690141	ClinicalTrials.gov: NCT03690141. An Open-label Study Examining the Effect of Tomivosertib (eFT508) in Patients With Advanced Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690141. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[198]	NCT03700099	ClinicalTrials.gov: NCT03700099. Biomarker Analysis of Castration-resistant Prostate Cancer Undergoing Treatment With Docetaxel Followed by Enzalutamide [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700099. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[199]	NCT03709550	ClinicalTrials.gov: NCT03709550. Enzalutamide and Decitabine in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709550. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[200]	NCT03725761	ClinicalTrials.gov: NCT03725761. IMMU-132 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Second Generation AR-Directed Therapy [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725761. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[201]	NCT03734653	ClinicalTrials.gov: NCT03734653. Testosterone Therapy in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734653. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[202]	NCT03751436	ClinicalTrials.gov: NCT03751436. Enzalutamide With Venetoclax in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751436. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[203]	NCT03753243	ClinicalTrials.gov: NCT03753243. Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Androgen Axis Blockade Prior to Prostatectomy for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753243. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[204]	NCT03763253	ClinicalTrials.gov: NCT03763253. Additional Treatments to the Local Tumour for Metastatic Prostate Cancer: Assessment of Novel Treatment Algorithms [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763253. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention
[205]	NCT03764540	ClinicalTrials.gov: NCT03764540. Docetaxel Versus Cabazitaxel Post Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764540. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[206]	NCT03770455	ClinicalTrials.gov: NCT03770455. Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[207]	NCT03778047	ClinicalTrials.gov: NCT03778047. A Study Evaluating Enzalutamide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Related Changes After Drug Switch [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778047. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[208]	NCT03786848	ClinicalTrials.gov: NCT03786848. Personalized Mini-PDX for Metastatic CRPC [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786848. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[209]	NCT03809000	ClinicalTrials.gov: NCT03809000. A Study of Salvage Radiotherapy With or Without Enzalutamide in Recurrent Prostate Cancer Following Surgery [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809000. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[210]	NCT03811652	ClinicalTrials.gov: NCT03811652. A Multiple Ascending Dose Study of MEDI7247 in Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811652. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[211]	NCT03829930	ClinicalTrials.gov: NCT03829930. Combination of Entinostat and Enzalutamide in Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829930. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[212]	NCT03834493	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834493. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[213]	NCT03834519	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) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834519. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[214]	NCT03835533	ClinicalTrials.gov: NCT03835533. Platform Study for Prostate Researching Translational Endpoints Correlated to Response to Inform Use of Novel Combinations [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835533. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[215]	NCT03840200	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: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840200. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[216]	NCT03850795	ClinicalTrials.gov: NCT03850795. HC-1119 Versus Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850795. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[217]	NCT03860987	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: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860987. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[218]	NCT03869762	ClinicalTrials.gov: NCT03869762. Denosumab in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer and Bone Metastases [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869762. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[219]	NCT03878524	ClinicalTrials.gov: NCT03878524. Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[220]	NCT03888612	ClinicalTrials.gov: NCT03888612. Trial of ARV-110 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888612. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[221]	NCT03896984	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) [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896984. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[222]	NCT03899467	ClinicalTrials.gov: NCT03899467. the Safety and Tolerability of Proxalutamide (GT0918) in Subjects With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899467. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[223]	NCT03903835	ClinicalTrials.gov: NCT03903835. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903835. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[224]	NCT03920566	ClinicalTrials.gov: NCT03920566. The Effect of ENZAlutamide on the Anti-Xa Levels of Patients Receiving DOACs [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920566. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[225]	NCT03927391	ClinicalTrials.gov: NCT03927391. Effect of a Reduced Dose Enzalutamide in Frail (m)CRPC Patients on Cognitive Side Effects [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927391. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[226]	NCT03939689	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939689. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[227]	NCT03999515	ClinicalTrials.gov: NCT03999515. Erdafitinib and Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Treating Patients With Double Negative Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999515. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[228]	NCT04015622	ClinicalTrials.gov: NCT04015622. PROstate Cancer TReatment Optimization Via Analysis of Circulating Tumour DNA [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015622. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[229]	NCT04033328	ClinicalTrials.gov: NCT04033328. Study of ORIC-101 in Combination With Enzalutamide [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033328. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[230]	NCT04034095	ClinicalTrials.gov: NCT04034095. A Registry Study to Observe Clinical Outcomes of Participants With High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer in Japan [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034095. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[231]	NCT04052204	ClinicalTrials.gov: NCT04052204. Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[232]	NCT04076059	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) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076059. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Vollpubli-kation nicht verfügbar
[233]	NCT04087174	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: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04087174. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[234]	NCT04094519	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: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094519. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[235]	NCT04104893	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 [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[236]	NCT04116775	ClinicalTrials.gov: NCT04116775. Fecal Microbiota Transplant and Pembrolizumab for Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116775. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[237]	NCT04139772	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139772. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[238]	NCT04142060	ClinicalTrials.gov: NCT04142060. Targeting PAM50 Her2-Enriched Phenotype With Enzalutamide in Hormone Receptor-Positive/Her2-Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142060. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[239]	NCT04145375	ClinicalTrials.gov: NCT04145375. Continuation Protocol for ZEN003694 in Patients Experiencing Clinical Benefit While Enrolled in a ZEN003694 Protocol [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145375. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[240]	NCT04157088	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) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157088. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[241]	NCT04179396	ClinicalTrials.gov: NCT04179396. Study of Oral Rucaparib With Other Anticancer Agents in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients (RAMP) [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179396. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[242]	NCT04179864	ClinicalTrials.gov: NCT04179864. Study of Tazemetostat With Enzalutamide or Abiraterone/Prednisone in Subjects With Castration Resistant Prostate Cancer Who Have Not Received Chemotherapy [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179864. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[243]	NCT04188275	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 [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188275. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[244]	NCT04191096	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191096. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention
[245]	NCT04193657	ClinicalTrials.gov: NCT04193657. Toward a Comprehensive Supportive Care Intervention for Older or Frail Men With mCRPC [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193657. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[246]	NCT04207255	ClinicalTrials.gov: NCT04207255. Addition of Opaganib to Androgen Antagonists in Patients With mCRPC [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207255. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[247]	NCT04237584	ClinicalTrials.gov: NCT04237584. A Study Comparing ARB With Radium-223 vs ARB Therapy With Placebo and the Effect Upon Survival for mCRPC Patients [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237584. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[248]	NCT04256993	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256993. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[249]	NCT04290611	ClinicalTrials.gov: NCT04290611. a Vigibase Pharmacovigilance Study of ENzalutamide Drug-induced neurotoxicitY [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04290611. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[250]	NCT04332744	ClinicalTrials.gov: NCT04332744. Enzalutamide Plus Talazoparib for the Treatment of Hormone Sensitive Prostate Cancer (ZZ-First) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332744. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Vergleichs-therapie
[251]	NCT04335682	ClinicalTrials.gov: NCT04335682. Androgen Receptor Directed Therapy on Cognitive Function in Patients Treated With Darolutamide or Enzalutamide [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335682. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[252]	NCT04363164	ClinicalTrials.gov: NCT04363164. Sequential Testosterone and Enzalutamide Prevents Unfavorable Progression [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04363164. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[253]	NCT04381832	ClinicalTrials.gov: NCT04381832. Adenosine Receptor Antagonist Combination Therapy for Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381832. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[254]	NCT04399876	ClinicalTrials.gov: NCT04399876. Pilot Study of an Implantable Microdevice for Evaluating Drug Responses in Situ in Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399876. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[255]	NCT04409288	ClinicalTrials.gov: NCT04409288. Patient Preference of Apalutamide Versus Enzalutamide in Patients With Recurrent or Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409288. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Intervention
[256]	NCT04419402	ClinicalTrials.gov: NCT04419402. Enzalutamide With Lu PSMA-617 Versus Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419402. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[257]	NCT04424654	ClinicalTrials.gov: NCT04424654. Biomarker Analysis of Castration-resistant Prostate Cancer Undergoing Bipolar Androgen Therapy [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04424654. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[258]	NCT04443062	ClinicalTrials.gov: NCT04443062. Lutetium-177-PSMA-I&T in Oligo-metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04443062. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Intervention
[259]	NCT04446117	ClinicalTrials.gov: NCT04446117. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab Versus Second NHT in Subjects With mCRPC [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446117. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[260]	NCT04455750	ClinicalTrials.gov: NCT04455750. A Clinical Study Evaluating The Benefit of Adding Rucaparib to Enzalutamide for Men With Metastatic Prostate Cancer That Has Become Resistant To Testosterone-Deprivation Therapy [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04455750. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[261]	NCT04471974	ClinicalTrials.gov: NCT04471974. ZEN-3694, Enzalutamide, and Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04471974. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[262]	NCT04486937	ClinicalTrials.gov: NCT04486937. SC10914 Monotherapy for the mCRPC With g/s BRCA Mutation [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04486937. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[263]	NCT04495179	ClinicalTrials.gov: NCT04495179. A Study of AZD4635 With Durvalumab and With Cabazitaxel and Durvalumab in Patients With mCRPC [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495179. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[264]	NCT04590976	ClinicalTrials.gov: NCT04590976. Metastatic Prostate Cancer Men‘s Attitudes Towards Treatment of the Local Tumour and Metastasis Evaluative Research [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04590976. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[265]	NCT04597125	ClinicalTrials.gov: NCT04597125. Investigation of Radium-223 Dichloride (Xofigo), a Treatment That Gives Off Radiation That Helps Kill Cancer Cells, Compared to a Treatment That Inactivates Hormones (New Antihormonal Therapy, NAH) in Patients With Prostate Cancer That Has Spread to the Bone Getting Worse on or After Earlier NAH [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04597125. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[266]	NCT04628988	ClinicalTrials.gov: NCT04628988. A Study of CC-90011 and Comparators in Participants With Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04628988. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[267]	NCT04631601	ClinicalTrials.gov: NCT04631601. Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631601. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[268]	NCT04647526	ClinicalTrials.gov: NCT04647526. Study Evaluating mCRPC Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647526. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[269]	NCT04655365	ClinicalTrials.gov: NCT04655365. Detecting Metastases by PyL PET/CT in Subjects Starting Enzalutamide for Untreated Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655365. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[270]	NCT04662996	ClinicalTrials.gov: NCT04662996. Search for Predictive Factors of Resistance to Treatment for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer by Studying the Expression of microRNAs [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662996. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[271]	NCT04704505	ClinicalTrials.gov: NCT04704505. Bipolar Androgen Therapy (BAT) and Radium-223 (RAD) in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704505. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[272]	NCT04742972	ClinicalTrials.gov: NCT04742972. Prostate PMSABR Study [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04742972. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[273]	NCT04787744	ClinicalTrials.gov: NCT04787744. Veterans Affairs Seamless Phase II/III Randomized Trial of STAndard Systemic theRapy With or Without PET-directed Local Therapy for OligoRecurrenT Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04787744. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention
[274]	NCT04821622	ClinicalTrials.gov: NCT04821622. Study of Talazoparib With Enzalutamide in Men With DDR Gene Mutated mCSPC [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04821622. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[275]	ACTRN12614000126617	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: 02.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000126617 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12614000126617.aspx). 2020.	Population
[276]	ACTRN12617000965303	ICTRP: ACTRN12617000965303. Effect of Statins on a Prognostic Plasma Lipid Signature in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000965303 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12617000965303.aspx). 2020.	Studientyp
[277]	ACTRN12619000567123	ICTRP: ACTRN12619000567123. EnzAdapt: Feasibility, acceptability and safety of adaptive dosing of enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000567123 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000567123.aspx). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[278]	ACTRN12619000720112	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: 09.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000720112 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000720112.aspx). 2019.	Studientyp
[279]	ACTRN12620000463976	ICTRP: ACTRN12620000463976. A prospective, open-label, multi-centre, registry-based randomised clinical trial comparing the cognitive impact of standard-of-care treatments in men aged 75 years or older that have metastatic castration-resistant prostate cancer. [online]. Stand: 04.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000463976 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12620000463976.aspx). 2020.	Population
[280]	DRKS00003998	ICTRP: DRKS00003998. A Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Safety Study of MDV3100 in Patients With Hormone-naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003998 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00003998). 2021.	Studientyp
[281]	DRKS00005405	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005405 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00005405). 2021.	Population
[282]	DRKS00006094	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006094 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00006094). 2021.	Population
[283]	DRKS00006381	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006381 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00006381). 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[284]	DRKS00006448	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006448 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00006448). 2021.	Studientyp
[285]	DRKS00008798	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008798 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00008798). 2021.	Population
[286]	DRKS00008812	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008812 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00008812). 2021.	Population
[287]	DRKS00012696	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012696 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00012696). 2021.	Studientyp
[288]	DRKS00012697	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012697 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00012697). 2021.	Population
[289]	EUCTR2009-013174-41	ICTRP: EUCTR2009-013174-41. 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 - AFFIRM [online]. Stand: 01.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013174-41-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013174-41). 2018.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[290]	EUCTR2009-013174-41	ICTRP: EUCTR2009-013174-41. 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 - AFFIRM [online]. Stand: 02.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013174-41-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013174-41). 2019.	Population
[291]	EUCTR2010-020821-41	ICTRP: EUCTR2010-020821-41. 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 - PREVAIL [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020821-41-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020821-41). 2019.	Population
[292]	EUCTR2010-020821-41	ICTRP: EUCTR2010-020821-41. 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 [online]. Stand: 02.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020821-41-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020821-41). 2019.	Population
[293]	EUCTR2010-021287-16	ICTRP: EUCTR2010-021287-16. A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021287-16-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021287-16). 2017.	Studientyp
[294]	EUCTR2012-005431-86	ICTRP: EUCTR2012-005431-86. 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. - 18F-FDHT PET/CT as an early Treatment Response marker [online]. Stand: 03.2014. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005431-86-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005431-86). 2014.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[295]	EUCTR2012-005665-12	ICTRP: 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: 12.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005665-12-SE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005665-12). 2019.	Population
[296]	EUCTR2013-000722-54	ICTRP: EUCTR2013-000722-54. 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: 12.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000722-54-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000722-54). 2019.	Population
[297]	EUCTR2013-002271-17	ICTRP: EUCTR2013-002271-17. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002271-17-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002271-17). 2017.	Studientyp
[298]	EUCTR2013-003022-92	ICTRP: EUCTR2013-003022-92. 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: 02.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003022-92-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003022-92). 2019.	Studientyp
[299]	EUCTR2013-003022-92	ICTRP: EUCTR2013-003022-92. 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: 02.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003022-92-HU [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003022-92). 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[300]	EUCTR2013-004091-34	ICTRP: EUCTR2013-004091-34. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer - RE-AKT [online]. Stand: 04.2014. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004091-34-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34). 2014.	Population
[301]	EUCTR2013-004711-50	ICTRP: EUCTR2013-004711-50. 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: 08.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004711-50-CZ [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004711-50). 2016.	Population
[302]	EUCTR2013-004711-50	ICTRP: EUCTR2013-004711-50. 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: 04.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004711-50-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004711-50). 2020.	Population
[303]	EUCTR2013-004850-97	ICTRP: EUCTR2013-004850-97. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004850-97-IE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004850-97). 2020.	Studientyp
[304]	EUCTR2014-000175-43	ICTRP: EUCTR2014-000175-43. CHemotherapy plus Enzalutamide In first line therapy for castration Resistant prOstate caNcer [online]. Stand: 03.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000175-43-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000175-43). 2015.	Population
[305]	EUCTR2014-000476-26	ICTRP: EUCTR2014-000476-26. Dynamics of Androgen Receptor genomics and transcriptomics after neoadjuvant androgen ablation (DARANA) - Dynamics of Androgen Receptor after neoadjuvant androgen ablation [online]. Stand: 07.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000476-26-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000476-26). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[306]	EUCTR2014-001161-27	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: 07.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001161-27-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001161-27). 2015.	Studientyp
[307]	EUCTR2014-001162-10	ICTRP: EUCTR2014-001162-10. 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. - NA [online]. Stand: 07.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001162-10-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001162-10). 2015.	Studientyp
[308]	EUCTR2014-001634-28	ICTRP: EUCTR2014-001634-28. A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men [online]. Stand: 06.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001634-28-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001634-28). 2019.	Population
[309]	EUCTR2014-004676-29	ICTRP: EUCTR2014-004676-29. 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: 08.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004676-29-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004676-29). 2015.	Population
[310]	EUCTR2015-000860-32	ICTRP: EUCTR2015-000860-32. 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) - ILUMINATE [online]. Stand: 02.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000860-32-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000860-32). 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[311]	EUCTR2015-004617-25	ICTRP: EUCTR2015-004617-25. Enzalutamide and hypofractionated radiation therapy in intermediate-risk localized prostate cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004617-25-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004617-25). 2017.	Studientyp
[312]	EUCTR2016-000300-28	ICTRP: EUCTR2016-000300-28. 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 - PROfound [online]. Stand: 06.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-DK [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000300-28). 2019.	Population
[313]	EUCTR2016-001694-32	ICTRP: EUCTR2016-001694-32. 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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001694-32-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001694-32). 2017.	Studientyp
[314]	EUCTR2016-003141-28	ICTRP: EUCTR2016-003141-28. 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) - ACE: A PhaseI/II trial of AZD5069 in combination with enzalutamide [online]. Stand: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003141-28-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003141-28). 2020.	Studientyp
[315]	EUCTR2016-004963-38	ICTRP: EUCTR2016-004963-38. 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) - OSTRICh trial [online]. Stand: 12.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004963-38-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004963-38). 2019.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[316]	EUCTR2017-000099-27	ICTRP: EUCTR2017-000099-27. Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial - HEAT [online]. Stand: 03.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000099-27-DK [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000099-27). 2020.	Population
[317]	EUCTR2017-001626-17	ICTRP: EUCTR2017-001626-17. 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: 02.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001626-17-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001626-17). 2018.	Studientyp
[318]	EUCTR2017-003287-12	ICTRP: EUCTR2017-003287-12. 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: 03.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003287-12-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003287-12). 2020.	Population
[319]	EUCTR2017-003295-31	ICTRP: EUCTR2017-003295-31. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Talazoparib With Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003295-31-PT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003295-31). 2019.	Population
[320]	EUCTR2018-000779-33	ICTRP: EUCTR2018-000779-33. Effect of a reduced dose on cognitive side effects of enzalutamide in frail mCRPC patients [online]. Stand: 11.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000779-33-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000779-33). 2018.	Population
[321]	EUCTR2018-002350-78	ICTRP: EUCTR2018-002350-78. ProBio : An outcome-adaptive and randomized multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC) [online]. Stand: 11.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002350-78-SE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78). 2018.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[322]	EUCTR2018-003352-20	ICTRP: EUCTR2018-003352-20. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentch and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) [online]. Stand: 06.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20). 2019.	Studientyp
[323]	EUCTR2019-000476-42	ICTRP: EUCTR2019-000476-42. A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH. [online]. Stand: 11.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000476-42-CZ [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000476-42). 2020.	Population
[324]	EUCTR2019-000476-42	ICTRP: EUCTR2019-000476-42. A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH. [online]. Stand: 11.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000476-42-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000476-42). 2020.	Population
[325]	EUCTR2019-000476-42	ICTRP: EUCTR2019-000476-42. A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH. [online]. Stand: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000476-42-HU [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000476-42). 2020.	Population
[326]	EUCTR2019-000476-42	ICTRP: EUCTR2019-000476-42. A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH. [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000476-42-LT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000476-42). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[327]	EUCTR2019-001144-22	ICTRP: EUCTR2019-001144-22. 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) - PROCADE [online]. Stand: 05.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001144-22-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001144-22). 2020.	Population
[328]	EUCTR2019-003649-14	ICTRP: EUCTR2019-003649-14. 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: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003649-14-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003649-14). 2020.	Population
[329]	EUCTR2020-000348-77	ICTRP: EUCTR2020-000348-77. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000348-77-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000348-77). 2020.	Population
[330]	EUCTR2020-000348-77	ICTRP: EUCTR2020-000348-77. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000348-77-HU [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000348-77). 2020.	Population
[331]	ISRCTN10246848	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: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10246848 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://isrctn.com/ISRCTN10246848). 2020.	Population
[332]	ISRCTN13103155	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: 07.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13103155 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://isrctn.com/ISRCTN13103155). 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[333]	ISRCTN17168679	ICTRP: ISRCTN17168679. A randomised Phase II study of enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: 09.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17168679 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://isrctn.com/ISRCTN17168679). 2019.	Population
[334]	ISRCTN78818544	ICTRP: ISRCTN78818544. Systemic therapy in advanced or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy [online]. Stand: 06.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78818544 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://isrctn.com/ISRCTN78818544). 2020.	Intervention
[335]	JPRN-JapicCTI-173552	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: 07.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173552 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173552). 2019.	Population
[336]	JPRN-jRCT2011200005	ICTRP: JPRN-jRCT2011200005. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination With Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011200005 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011200005). 2020.	Population
[337]	JPRN-jRCTs051180124	ICTRP: JPRN-jRCTs051180124. The study of COmbination therapy with Radium-223 and Enzalutamide in Osaka City University - CORE-OCU [online]. Stand: 03.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180124 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051180124). 2020.	Studientyp
[338]	JPRN-jRCTs051180140	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: 03.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180140 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051180140). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[339]	JPRN-jRCTs061180030	ICTRP: JPRN-jRCTs061180030. Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Enzalutamide - JCASTRE-Zero [online]. Stand: 02.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180030 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs061180030). 2020.	Studientyp
[340]	JPRN-UMIN000014702	ICTRP: JPRN-UMIN000014702. Clinical study of enzalutamide on castration resistant prostate cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014702 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000017089). 2019.	Studientyp
[341]	JPRN-UMIN000015529	ICTRP: JPRN-UMIN000015529. A multicenter randomized Phase III trial of enzalutamide versus abiraterone as a first-line endocrine therapy for castration-resistant prostate cancer - EN-AB-LE Study for PCa [online]. Stand: 11.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015529 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018040). 2020.	Population
[342]	JPRN-UMIN000015996	ICTRP: JPRN-UMIN000015996. Investigation of clinical efficacy of Enzalutamide and its predictive factors in CRPC patients - Efficacy of Enzalutamide in CRPC patients [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015996 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018599). 2020.	Studientyp
[343]	JPRN-UMIN000016301	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. - 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: 04.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016301 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018916). 2020.	Population
[344]	JPRN-UMIN000018964	ICTRP: JPRN-UMIN000018964. Japanese research for patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer - enzalutamide [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018964 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000021928). 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[345]	JPRN-UMIN000019277	ICTRP: JPRN-UMIN000019277. Evaluation of the mechanisms for castration-resistance using CRPC tissues to predict the efficacy of Enzalutamide [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019277 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000021645). 2019.	Studientyp
[346]	JPRN-UMIN000022102	ICTRP: JPRN-UMIN000022102. Randomized control trial of Abiraterone and Enzalutamide for castration resistant prostate cancer patients. - Abenza trial [online]. Stand: 05.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022102 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025463). 2020.	Population
[347]	JPRN-UMIN000023627	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: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023627 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027193). 2019.	Studientyp
[348]	JPRN-UMIN000031347	ICTRP: JPRN-UMIN000031347. The effect of Enzalutamide and Radium-233 chloride for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastasis [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031347 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035785). 2019.	Population
[349]	NCT00510718	ICTRP: NCT00510718. A PHASE 1, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION SAFETY AND PHARMACOKINETIC STUDY OF MDV3100 IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00510718 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00510718). 2020.	Studientyp
[350]	NCT01091103	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01091103 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01091103). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[351]	NCT01212991	ICTRP: NCT01212991. 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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212991 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01212991). 2020.	Population
[352]	NCT01284920	ICTRP: NCT01284920. A Phase I/II, Open-Label, Uncontrolled, Dose-Escalation Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01284920 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01284920). 2020.	Population
[353]	NCT01288911	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01288911 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01288911). 2020.	Population
[354]	NCT01302041	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302041 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01302041). 2020.	Studientyp
[355]	NCT01534052	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534052 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01534052). 2020.	Studientyp
[356]	NCT01547299	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01547299 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01547299). 2020.	Population
[357]	NCT01565928	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565928 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01565928). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[358]	NCT01606982	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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606982 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01606982). 2017.	Studientyp
[359]	NCT01650194	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650194 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01650194). 2020.	Studientyp
[360]	NCT01663415	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: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663415 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01663415). 2015.	Studientyp
[361]	NCT01664923	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664923 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01664923). 2020.	Population
[362]	NCT01867333	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01867333 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01867333). 2020.	Population
[363]	NCT01875250	ICTRP: NCT01875250. A Phase II Trial of Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01875250 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01875250). 2020.	Population
[364]	NCT01885949	ICTRP: NCT01885949. Phase 2 Combination Trial of Tivozanib and Enzalutamide in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01885949 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01885949). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[365]	NCT01902251	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: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902251 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01902251). 2015.	Vergleichs-therapie
[366]	NCT01911728	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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911728 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01911728). 2017.	Studientyp
[367]	NCT01911741	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: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911741 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01911741). 2015.	Population
[368]	NCT01942837	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942837 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01942837). 2021.	Studientyp
[369]	NCT01946165	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946165 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01946165). 2020.	Population
[370]	NCT01949337	ICTRP: NCT01949337. Phase III Trial of Enzalutamide (NSC# 766085) Versus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone for Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949337 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01949337). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[371]	NCT01977651	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01977651 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01977651). 2020.	Studientyp
[372]	NCT01981122	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981122 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01981122). 2020.	Population
[373]	NCT01990196	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01990196 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01990196). 2020.	Population
[374]	NCT01995513	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995513 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01995513). 2020.	Population
[375]	NCT02003924	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003924 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02003924). 2021.	Population
[376]	NCT02012296	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012296 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02012296). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[377]	NCT02023463	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023463 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02023463). 2021.	Studientyp
[378]	NCT02028988	ICTRP: NCT02028988. Enzalutamide With External Beam Radiation for Intermediate Risk Prostate Cancer: A Phase II Study [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028988 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02028988). 2021.	Studientyp
[379]	NCT02057939	ICTRP: NCT02057939. Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057939 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02057939). 2020.	Studientyp
[380]	NCT02058706	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058706 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02058706). 2020.	Population
[381]	NCT02064582	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064582 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02064582). 2020.	Studientyp
[382]	NCT02090114	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02090114 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02090114). 2020.	Studientyp
[383]	NCT02099864	ICTRP: NCT02099864. Molecular Mechanisms Underlying Tumor Progression Despite Enzalutamide Treatment [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099864 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02099864). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[384]	NCT02116582	ICTRP: NCT02116582. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02116582 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02116582). 2020.	Studientyp
[385]	NCT02124668	ICTRP: NCT02124668. A Phase 2, Multicenter, Single-arm, Open Label Study to Monitor the Safety of Enzalutamide in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124668 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02124668). 2020.	Studientyp
[386]	NCT02125084	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125084 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02125084). 2021.	Studientyp
[387]	NCT02125357	ICTRP: NCT02125357. A Randomized Phase II Study of Sequencing Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125357 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02125357). 2020.	Population
[388]	NCT02159690	ICTRP: NCT02159690. A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159690 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02159690). 2015.	Studientyp
[389]	NCT02194842	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194842 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02194842). 2020.	Population
[390]	NCT02199197	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199197 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02199197). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[391]	NCT02204072	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204072 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02204072). 2021.	Population
[392]	NCT02207504	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207504 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207504). 2020.	Studientyp
[393]	NCT02213107	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213107 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02213107). 2020.	Studientyp
[394]	NCT02225093	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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225093 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02225093). 2017.	Studientyp
[395]	NCT02225704	ICTRP: NCT02225704. A Phase II Study of Radium-223 in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225704 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02225704). 2021.	Studientyp
[396]	NCT02228265	ICTRP: NCT02228265. Identifying Mechanisms of Resistance to Enzalutamide (MDV3100) Treatment in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228265 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228265). 2020.	Studientyp
[397]	NCT02256111	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256111 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02256111). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[398]	NCT02268175	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268175 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02268175). 2020.	Population
[399]	NCT02278185	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278185 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02278185). 2020.	Intervention
[400]	NCT02286921	ICTRP: NCT02286921. A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy vs. Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286921 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02286921). 2020.	Population
[401]	NCT02288936	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02288936 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02288936). 2020.	Studientyp
[402]	NCT02294461	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294461 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02294461). 2021.	Population
[403]	NCT02312557	ICTRP: NCT02312557. Addition of Pembrolizumab Upon Progression on Enzalutamide in Men With mCRPC [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312557 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02312557). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[404]	NCT02319837	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319837 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02319837). 2020.	Population
[405]	NCT02339168	ICTRP: NCT02339168. Enzalutamide and Metformin Combination Therapy to Overcome Autophagy Resistance in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339168 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02339168). 2021.	Studientyp
[406]	NCT02346578	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346578 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02346578). 2020.	Population
[407]	NCT02353715	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353715 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02353715). 2020.	Studientyp
[408]	NCT02366494	ICTRP: NCT02366494. Utility of Exosomal microRNAs to Predict Response to Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02366494 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02366494). 2021.	Studientyp
[409]	NCT02384382	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384382 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02384382). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[410]	NCT02407054	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407054 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02407054). 2020.	Population
[411]	NCT02429193	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429193 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02429193). 2020.	Studientyp
[412]	NCT02430480	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430480 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02430480). 2020.	Studientyp
[413]	NCT02438007	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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02438007 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02438007). 2017.	Population
[414]	NCT02441517	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441517 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02441517). 2020.	Studientyp
[415]	NCT02452008	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452008 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02452008). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[416]	NCT02471469	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471469 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02471469). 2020.	Studientyp
[417]	NCT02485691	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485691 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02485691). 2020.	Population
[418]	NCT02491411	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491411 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02491411). 2020.	Studientyp
[419]	NCT02495974	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495974 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02495974). 2020.	Studientyp
[420]	NCT02500901	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500901 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500901). 2020.	Studientyp
[421]	NCT02507570	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02507570 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02507570). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[422]	NCT02522715	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02522715 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02522715). 2020.	Studientyp
[423]	NCT02532114	ICTRP: NCT02532114. A Phase I Study of Niclosamide in Combination With Enzalutamide in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02532114 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02532114). 2020.	Studientyp
[424]	NCT02555189	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555189 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02555189). 2020.	Population
[425]	NCT02607228	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607228 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607228). 2021.	Studientyp
[426]	NCT02640534	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640534 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640534). 2021.	Population
[427]	NCT02669771	ICTRP: NCT02669771. Xtandi® Capsules 40 mg Protocol for Long-Term Specified Drug Use-Results Survey [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02669771 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02669771). 2020.	Studientyp
[428]	NCT02685267	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685267 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02685267). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[429]	NCT02685397	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685397 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02685397). 2020.	Population
[430]	NCT02711956	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02711956 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02711956). 2020.	Studientyp
[431]	NCT02740985	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740985 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02740985). 2021.	Studientyp
[432]	NCT02758132	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758132 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02758132). 2020.	Studientyp
[433]	NCT02787005	ICTRP: NCT02787005. Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787005 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02787005). 2021.	Studientyp
[434]	NCT02799745	ICTRP: NCT02799745. A Randomized Study of Enzalutamide in Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance (ENACT) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799745 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799745). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[435]	NCT02814968	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02814968 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02814968). 2021.	Studientyp
[436]	NCT02815033	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815033 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02815033). 2021.	Studientyp
[437]	NCT02833883	ICTRP: NCT02833883. A Phase 1b Study of Enzalutamide Plus CC-115 in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02833883 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02833883). 2021.	Studientyp
[438]	NCT02861573	ICTRP: NCT02861573. Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02861573 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02861573). 2021.	Studientyp
[439]	NCT02903160	ICTRP: NCT02903160. Clinical Trial of a Rapidly Cycling, Non-Cross Reactive Regimen of Approved Therapeutic Agents to Treat Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903160 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02903160). 2020.	Studientyp
[440]	NCT02907372	ICTRP: NCT02907372. Impact of New Generation Hormono-therapy on Cognitive Functions in Elderly Patients Treated for a Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02907372 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02907372). 2020.	Studientyp
[441]	NCT02918968	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918968 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02918968). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[442]	NCT02935205	ICTRP: NCT02935205. A Phase I/II Study of Enzalutamide in Combination With Indomethacin in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935205 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935205). 2021.	Studientyp
[443]	NCT02960022	ICTRP: NCT02960022. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02960022 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02960022). 2020.	Studientyp
[444]	NCT02975934	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02975934 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02975934). 2020.	Population
[445]	NCT02987543	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987543 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987543). 2020.	Population
[446]	NCT02991911	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991911 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02991911). 2020.	Studientyp
[447]	NCT03016312	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016312 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016312). 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[448]	NCT03016741	ICTRP: NCT03016741. Cognitive Effects of Androgen Receptor (AR) Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016741 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016741). 2020.	Studientyp
[449]	NCT03123978	ICTRP: NCT03123978. A Safety Trial of Enzalutamide in Combination With PDMX1001/Niclosamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123978 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123978). 2020.	Studientyp
[450]	NCT03124615	ICTRP: NCT03124615. Effect of Enzalutamide Dose Reduction on Fatigue, Cognition, and Drug Trough Levels in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03124615 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03124615). 2017.	Studientyp
[451]	NCT03177187	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177187 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03177187). 2020.	Studientyp
[452]	NCT03196388	ICTRP: NCT03196388. Enzalutamide and External Beam Hypofractionated Radiotherapy For Intermediate Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196388 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196388). 2020.	Studientyp
[453]	NCT03246347	ICTRP: NCT03246347. A Phase II Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel and Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246347 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03246347). 2020.	Studientyp
[454]	NCT03295565	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: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295565 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03295565). 2017.	Population
[455]	NCT03297385	ICTRP: NCT03297385. Dynamics of Androgen Receptor Genomics and Transcriptomics After Neoadjuvant Androgen Ablation [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297385 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297385). 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[456]	NCT03300505	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03300505 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03300505). 2020.	Studientyp
[457]	NCT03305224	ICTRP: NCT03305224. The Study of Combination Therapy With Radium-223 and Enzalutamide in Osaka City University [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03305224 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03305224). 2020.	Studientyp
[458]	NCT03310541	ICTRP: NCT03310541. A Pilot Study of AZD5363 for Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Mutations in AKT1, AKT2, or AKT3 [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310541 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310541). 2020.	Studientyp
[459]	NCT03328364	ICTRP: NCT03328364. A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03328364 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03328364). 2020.	Studientyp
[460]	NCT03336983	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336983 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03336983). 2020.	Vergleichs-therapie
[461]	NCT03338790	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338790 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03338790). 2020.	Studientyp
[462]	NCT03344211	ICTRP: NCT03344211. Immune Activation and Cellular Response From Enzalutamide Alone or With Radium223 in Men With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344211 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03344211). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[463]	NCT03395197	ICTRP: NCT03395197. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TALAZOPARIB WITH ENZALUTAMIDE IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395197 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03395197). 2021.	Population
[464]	NCT03418324	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03418324 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03418324). 2020.	Studientyp
[465]	NCT03478904	ICTRP: NCT03478904. Study to Compare Capsule and Liquid Formulations of Enzalutamide After Single Dose Administration Under Fasting Conditions in Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478904 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03478904). 2021.	Population
[466]	NCT03480646	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03480646 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03480646). 2021.	Population
[467]	NCT03531827	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531827 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03531827). 2021.	Studientyp
[468]	NCT03556904	ICTRP: NCT03556904. FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE): A Phase II Randomized Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556904 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03556904). 2020.	Population
[469]	NCT03568656	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568656 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03568656). 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[470]	NCT03569280	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569280 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03569280). 2021.	Studientyp
[471]	NCT03641560	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03641560 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03641560). 2021.	Studientyp
[472]	NCT03674814	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03674814 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03674814). 2020.	Studientyp
[473]	NCT03700099	ICTRP: NCT03700099. Prospective Biomarker Analysis of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Undergoing Sequential Treatment With Docetaxel and Enzalutamide [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03700099 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03700099). 2020.	Studientyp
[474]	NCT03709550	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709550 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709550). 2021.	Studientyp
[475]	NCT03734653	ICTRP: NCT03734653. Square Wave Testosterone Therapy in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734653 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734653). 2020.	Studientyp
[476]	NCT03751436	ICTRP: NCT03751436. Phase Ib/II Study of Enzalutamide With Venetoclax (ABT-199) in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751436 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03751436). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[477]	NCT03753243	ICTRP: NCT03753243. Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Intensive Androgen Axis Blockade Prior to Prostatectomy for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03753243 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03753243). 2020.	Studientyp
[478]	NCT03770455	ICTRP: NCT03770455. PDL-1 Inhibition With Avelumab and Concurrent Second-generation ADT in African Americans With Castrate-resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770455 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03770455). 2020.	Studientyp
[479]	NCT03778047	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778047 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03778047). 2020.	Studientyp
[480]	NCT03809000	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809000 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03809000). 2021.	Population
[481]	NCT03829930	ICTRP: NCT03829930. A Phase I Study of Entinostat in Combination With Enzalutamide for Treatment of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829930 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03829930). 2020.	Studientyp
[482]	NCT03834493	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834493 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03834493). 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[483]	NCT03834519	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834519 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03834519). 2021.	Population
[484]	NCT03850795	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850795 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03850795). 2021.	Population
[485]	NCT03860987	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03860987 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03860987). 2021.	Studientyp
[486]	NCT03869762	ICTRP: NCT03869762. A Phase II Study of Denosumab in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer and Bone Metastases. [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03869762 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03869762). 2020.	Studientyp
[487]	NCT03878524	ICTRP: NCT03878524. Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878524). 2020.	Studientyp
[488]	NCT03896984	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896984 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896984). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[489]	NCT03939689	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939689 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03939689). 2021.	Population
[490]	NCT03999515	ICTRP: NCT03999515. Erdafitinib Plus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Double Negative Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03999515 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03999515). 2020.	Studientyp
[491]	NCT04015622	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015622 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04015622). 2021.	Population
[492]	NCT04052204	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04052204). 2021.	Studientyp
[493]	NCT04076059	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04076059 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04076059). 2021.	Vollpubli-kation nicht verfügbar
[494]	NCT04087174	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04087174 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087174). 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[495]	NCT04094519	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: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094519 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094519). 2021.	Studientyp
[496]	NCT04116775	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116775 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04116775). 2020.	Studientyp
[497]	NCT04139772	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04139772 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04139772). 2020.	Population
[498]	NCT04179396	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179396 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179396). 2021.	Studientyp
[499]	NCT04179864	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179864 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179864). 2020.	Population
[500]	NCT04191096	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191096 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04191096). 2021.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[501]	NCT04207255	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04207255 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04207255). 2020.	Studientyp
[502]	NCT04237584	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04237584 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04237584). 2020.	Population
[503]	NCT04290611	ICTRP: NCT04290611. Monitoring the Neurological Toxicity of Enzalumatide Through VigiBase, a Pharmacovigilance Study [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04290611 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04290611). 2020.	Studientyp
[504]	NCT04332744	ICTRP: NCT04332744. A Randomized Phase II Trial to Evaluate the Antitumor Activity of Enzalutamide and Talazoparib (PF-06944076) for the Treatment of Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332744 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04332744). 2021.	Vergleichs-therapie
[505]	NCT04335682	ICTRP: NCT04335682. A Randomized Phase II Study of Androgen Receptor Directed Therapy on COGnitive Function in Patients Treated With Darolutamide or Enzalutamide (ARACOG) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335682 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335682). 2021.	Population
[506]	NCT04363164	ICTRP: NCT04363164. A Randomized Phase II Study Comparing Sequential High Dose Testosterone and Enzalutamide to Enzalutamide Alone in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04363164 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04363164). 2021.	Population
[507]	NCT04409288	ICTRP: NCT04409288. Patient Preference of Apalutamide Versus Enzalutamide in Patients With Recurrent or Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: An Open-label, Randomized, Cross-Over Trial. [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04409288 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04409288). 2020.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[508]	NCT04419402	ICTRP: NCT04419402. ENZA-p: A Randomised Phase II Trial Using PSMA as a Therapeutic Agent and Prognostic Indicator in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide (ANZUP 1901) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04419402 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419402). 2020.	Population
[509]	NCT04446117	ICTRP: NCT04446117. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination With Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04446117 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04446117). 2021.	Population
[510]	NCT04455750	ICTRP: NCT04455750. CASPAR - A Phase III Trial of Enzalutamide and Rucaparib as a Novel Therapy in First-Line Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04455750 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04455750). 2020.	Population
[511]	NCT04471974	ICTRP: NCT04471974. A Phase 2 Study of BET Bromodomain Inhibitor ZEN-3694 in Combination With Enzalutamide Plus Pembrolizumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04471974 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04471974). 2020.	Studientyp
[512]	NCT04631601	ICTRP: NCT04631601. A Master Protocol Evaluating the Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04631601 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04631601). 2021.	Population
[513]	NCT04647526	ICTRP: NCT04647526. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study Evaluating Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH) [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647526 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04647526). 2021.	Population
[514]	NCT04655365	ICTRP: NCT04655365. Detection and Monitoring of Metastasis by 18F-DCFPyL PET/CT in Subjects Starting Enzalutamide for Untreated Castration Resistant Prostate Cancer and Negative Conventional Imaging [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04655365 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04655365). 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[515]	NL9077	ICTRP: NL9077. A Prospective, Open-label, Two Arm Parallel Study in Men with Prostate Cancer to Investigate the Effect of Enzalutamide on the Pharmacokinetics (PK) of Oxycodone Following a Single 15 mg Oral Dose of Oxycodone Normal-Release [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NL9077 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://trialregister.nl/trial/9077). 2021.	Studientyp
[516]	NTR4086	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR4086 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://trialregister.nl/trial/3919). 2021.	Studientyp
[517]	NTR5164	ICTRP: NTR5164. Pharmacokinetic study of enzalutamide and cabazitaxel combination therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) patients [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR5164 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://trialregister.nl/trial/5018). 2021.	Studientyp
#	**Registernummer**	**Titel**	**Ausschluss-grund**
EU-CTR			
[518]	EUCTR2004-000193-31	EU-CTR: 2004-000193-31. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000193-31/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention
[519]	EUCTR2009-013174-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013174-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[520]	EUCTR2010-018661-35	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018661-35/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[521]	EUCTR2010-018662-23	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018662-23/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[522]	EUCTR2010-020821-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020821-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[523]	EUCTR2010-021287-16	EU-CTR: 2010-021287-16. A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021287-16/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[524]	EUCTR2010-021868-15	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021868-15/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[525]	EUCTR2010-022239-12	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022239-12/HU/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[526]	EUCTR2011-004103-20	EU-CTR: 2011-004103-20. A Phase ½ Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004103-20/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[527]	EUCTR2012-001426-99	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001426-99/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[528]	EUCTR2012-001834-33	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001834-33/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[529]	EUCTR2012-001961-33	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001961-33/BE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[530]	EUCTR2012-005431-86	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005431-86/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[531]	EUCTR2012-005665-12	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005665-12/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[532]	EUCTR2013-000722-54	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000722-54/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[533]	EUCTR2013-002271-17	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002271-17/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[534]	EUCTR2013-003022-92	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003022-92/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[535]	EUCTR2013-004011-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004011-41/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[536]	EUCTR2013-004091-34	EU-CTR: 2013-004091-34. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004091-34/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[537]	EUCTR2013-004405-30	EU-CTR: 2013-004405-30. A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004405-30/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[538]	EUCTR2013-004711-50	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004711-50/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[539]	EUCTR2013-004850-97	EU-CTR: 2013-004850-97. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004850-97/IE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[540]	EUCTR2013-005504-34	EU-CTR: 2013-005504-34. Randomized phase II CAbazitaxel dose Individualization and Neutropenia prevention TriAl (CAINTA) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005504-34/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[541]	EUCTR2014-000175-43	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000175-43/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[542]	EUCTR2014-000476-26	EU-CTR: 2014-000476-26. Dynamics of Androgen Receptor genomics and transcriptomics after neoadjuvant androgen ablation (DARANA) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000476-26/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[543]	EUCTR2014-001161-27	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001161-27/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[544]	EUCTR2014-001162-10	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001162-10/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[545]	EUCTR2014-001634-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001634-28/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[546]	EUCTR2014-001787-36	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001787-36/BE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[547]	EUCTR2014-002054-39	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002054-39/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[548]	EUCTR2014-003191-23	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003191-23/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[549]	EUCTR2014-003192-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003192-28/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[550]	EUCTR2014-004676-29	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004676-29/AT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[551]	EUCTR2014-004982-25	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004982-25/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[552]	EUCTR2014-005079-10	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005079-10/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[553]	EUCTR2015-000860-32	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000860-32/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[554]	EUCTR2015-001111-12	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001111-12/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[555]	EUCTR2015-001361-27	EU-CTR: 2015-001361-27. CTC-STOP: Utilising Circulating Tumour Cell (CTC) Counts to Optimize Systemic Therapy of Metastatic Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001361-27/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[556]	EUCTR2015-003397-33	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003397-33/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[557]	EUCTR2015-003644-40	EU-CTR: 2015-003644-40. Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003644-40/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[558]	EUCTR2015-003741-26	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003741-26/BE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[559]	EUCTR2015-004314-15	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004314-15/CZ/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[560]	EUCTR2015-004596-72	EU-CTR: 2015-004596-72. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004596-72/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[561]	EUCTR2015-004617-25	EU-CTR: 2015-004617-25. Enzalutamide and hypofractionated radiation therapy in intermediate-risk localized prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004617-25/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[562]	EUCTR2015-004764-10	EU-CTR: 2015-004764-10. A Phase ½ 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004764-10/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[563]	EUCTR2016-000300-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000300-28/AT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[564]	EUCTR2016-000869-23	EU-CTR: 2016-000869-23. Targeting cancer care with the use of genetic profiling [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000869-23/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[565]	EUCTR2016-001248-20	EU-CTR: 2016-001248-20. Impact of new generation hormono-therapy on cognitive functions in elderly patients treated for a metastatic prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001248-20/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[566]	EUCTR2016-001694-32	EU-CTR: 2016-001694-32. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001694-32/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[567]	EUCTR2016-001888-36	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001888-36/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[568]	EUCTR2016-002036-32	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002036-32/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[569]	EUCTR2016-002057-38	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002057-38/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[570]	EUCTR2016-002312-41	EU-CTR: 2016-002312-41. Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002312-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[571]	EUCTR2016-002993-11	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002993-11/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[572]	EUCTR2016-003092-22	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003092-22/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[573]	EUCTR2016-003141-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003141-28/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[574]	EUCTR2016-003162-13	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003162-13/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[575]	EUCTR2016-003163-20	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003163-20/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[576]	EUCTR2016-003291-47	EU-CTR: 2016-003291-47. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003291-47/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[577]	EUCTR2016-003996-23	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003996-23/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[578]	EUCTR2016-004774-17	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004774-17/FI/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[579]	EUCTR2016-004963-38	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004963-38/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[580]	EUCTR2017-000099-27	EU-CTR: 2017-000099-27. Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000099-27/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[581]	EUCTR2017-000305-21	EU-CTR: 2017-000305-21. Assessment of bone response after LHRH-A and Enzalutamide plus minus Zoledronic Acid in prostate cancer patients with hormone sensitive metastatic bone disease: a prospectic, phase II, randomized, multicenter study" [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000305-21/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Vergleichs-therapie
[582]	EUCTR2017-000931-15	EU-CTR: 2017-000931-15. PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000931-15/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[583]	EUCTR2017-001606-14	EU-CTR: 2017-001606-14. A study of patient preference between ODM-201 and Enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001606-14/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[584]	EUCTR2017-001626-17	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001626-17/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[585]	EUCTR2017-001992-22	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001992-22/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[586]	EUCTR2017-002534-23	EU-CTR: 2017-002534-23. SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-208 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002534-23/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[587]	EUCTR2017-002641-29	EU-CTR: 2017-002641-29. A Phase ½, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002641-29/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[588]	EUCTR2017-003287-12	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003287-12/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[589]	EUCTR2017-003295-31	EU-CTR: 2017-003295-31. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Talazoparib With Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003295-31/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[590]	EUCTR2017-003549-72	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003549-72/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[591]	EUCTR2017-003552-23	EU-CTR: 2017-003552-23. A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003552-23/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[592]	EUCTR2017-004034-29	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004034-29/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[593]	EUCTR2017-004927-56	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004927-56/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[594]	EUCTR2018-000459-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000459-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[595]	EUCTR2018-000779-33	EU-CTR: 2018-000779-33. Effect of a reduced dose on cognitive side effects of enzalutamide in frail (m)CRPC patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000779-33/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[596]	EUCTR2018-002587-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002587-28/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[597]	EUCTR2018-002587-28	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002587-28/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[598]	EUCTR2018-003352-20	EU-CTR: 2018-003352-20. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentch and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003352-20/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[599]	EUCTR2018-003461-34	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003461-34/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[600]	EUCTR2018-003555-38	EU-CTR: 2018-003555-38. A Phase ½, 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003555-38/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[601]	EUCTR2018-003612-45	EU-CTR: 2018-003612-45. TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003612-45/AT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[602]	EUCTR2018-003734-32	EU-CTR: 2018-003734-32. A Phase 1b/2 Study of BXCL701, a Small Molecule Inhibitor of Dipeptidyl Peptidases (DPP), Administered in Combination with the Anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1) Monoclonal Antibody Pembrolizumab (PEMBRO; Keytruda®) in Patients with mCRPC either Small Cell Neuroendocrine Prostate Cancer (SCNC; NEPC) or Adenocarcinoma Phenotype [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003734-32/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[603]	EUCTR2018-004116-22	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004116-22/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[604]	EUCTR2018-004117-40	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004117-40/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[605]	EUCTR2018-004118-16	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004118-16/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[606]	EUCTR2018-004321-86	EU-CTR: 2018-004321-86. First-in-human, dose titration and expansion trial to evaluate safety, immunogenicity and preliminary efficacy of W_pro1 (BNT112) monotherapy and in combination with cemiplimab in patients with prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004321-86/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention
[607]	EUCTR2019-000476-42	EU-CTR: 2019-000476-42. A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH-Therapie [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000476-42/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[608]	EUCTR2019-001144-22	EU-CTR: 2019-001144-22. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001144-22/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[609]	EUCTR2019-001358-24	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001358-24/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[610]	EUCTR2019-002104-40	EU-CTR: 2019-002104-40. A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002104-40/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[611]	EUCTR2019-003096-20	EU-CTR: 2019-003096-20. A randomized phase II trial to evaluate the antitumor activity of Enzalutamide and Talazoparib (PF-06944076) for the treatment of metastatic hormone-naïve prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003096-20/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Vergleichs-therapie
[612]	EUCTR2019-003485-40	EU-CTR: 2019-003485-40. ACTION: Phase I/II Trial of Abiraterone Acetate in Combination with Tildrakizumab (anti-IL23 targeting monoclonal antibody) in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003485-40/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[613]	EUCTR2019-003633-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003633-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention
[614]	EUCTR2019-003649-14	EU-CTR: 2019-003649-14. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003649-14/BE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[615]	EUCTR2019-004213-13	EU-CTR: 2019-004213-13. A phase 1-2 dose-escalation and expansion study of ST101 in patients with advanced unresectable and metastatic solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004213-13/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[616]	EUCTR2020-000209-10	EU-CTR: 2020-000209-10. A Phase II, Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AZD4635 in Combination with Durvalumab and in Combination with Cabazitaxel and Durvalumab in Patients Who Have Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000209-10/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[617]	EUCTR2020-000290-24	EU-CTR: 2020-000290-24. CYCLONE 1: A Phase 2 Study of Abemaciclib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Previously Treated with a Novel Hormonal Agent and Taxane-based Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000290-24/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[618]	EUCTR2020-000348-77	EU-CTR: 2020-000348-77. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000348-77/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[619]	EUCTR2020-001305-23	EU-CTR: 2020-001305-23. A Master Protocol Evaluating the Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001305-23/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

Suche nach Studien zu Docetaxel

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0001]	NCT00002775	ClinicalTrials.gov: NCT00002775. Docetaxel Plus Estramustine in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002775. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Intervention
[0002]	NCT00003103	ClinicalTrials.gov: NCT00003103. Chemotherapy in Treating Patients With Solid Tumors [online]. Stand: 07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003103. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0003]	NCT00003633	ClinicalTrials.gov: NCT00003633. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003633. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0004]	NCT00003781	ClinicalTrials.gov: NCT00003781. Docetaxel in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003781. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0005]	NCT00004001	ClinicalTrials.gov: NCT00004001. S9916, Combination Therapy in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy [online]. Stand: 02.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004001. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Population
[0006]	NCT00005096	ClinicalTrials.gov: NCT00005096. Docetaxel in Treating Patients With Stage II or Stage III Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005096. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0007]	NCT00005627	ClinicalTrials.gov: NCT00005627. Estramustine, Docetaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy [online]. Stand: 07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005627. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0008]	NCT00005810	ClinicalTrials.gov: NCT00005810. Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005810. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0009]	NCT00005857	ClinicalTrials.gov: NCT00005857. Trastuzumab and Docetaxel in Treating Patients Who Have Metastatic Prostate Cancer That Is Refractory to Hormone Therapy [online]. Stand: 10.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005857. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Population
[0010]	NCT00005960	ClinicalTrials.gov: NCT00005960. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005960. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0011]	NCT00014352	ClinicalTrials.gov: NCT00014352. Combination Chemotherapy Plus Warfarin in Treating Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014352. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0012]	NCT00014456	ClinicalTrials.gov: NCT00014456. Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014456. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0013]	NCT00016107	ClinicalTrials.gov: NCT00016107. Combination Chemotherapy Plus Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016107. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0014]	NCT00017563	ClinicalTrials.gov: NCT00017563. Combination Chemotherapy Followed by Surgery in Treating Patients With Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017563. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0015]	NCT00020046	ClinicalTrials.gov: NCT00020046. Docetaxel With or Without Thalidomide in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020046. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population
[0016]	NCT00024167	ClinicalTrials.gov: NCT00024167. Chemotherapy With or Without Strontium-89 in Treating Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024167. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[0017]	NCT00027859	ClinicalTrials.gov: NCT00027859. Hormone Therapy Compared With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027859. [Zugriff: 01.04.2021]. 2010.	Population
[0018]	NCT00030654	ClinicalTrials.gov: NCT00030654. Hormone Therapy Plus Chemotherapy in Treating Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030654. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0019]	NCT00031187	ClinicalTrials.gov: NCT00031187. Study of SGN-15, Antibody-Drug Conjugate, to Treat Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031187. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Population
[0020]	NCT00032825	ClinicalTrials.gov: NCT00032825. Ketoconazole Plus Docetaxel to Treat Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032825. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0021]	NCT00038194	ClinicalTrials.gov: NCT00038194. Phase I Trial of Fixed Dose STI571 (Imatinib Mesylate) With Escalating Doses of Docetaxel in Patients With Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038194. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0022]	NCT00041171	ClinicalTrials.gov: NCT00041171. Docetaxel and St. John‘s Wort in Treating Patients With Solid Tumors That Cannot Be Removed By Surgery [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041171. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Intervention
[0023]	NCT00043576	ClinicalTrials.gov: NCT00043576. ASCENT: Androgen Independent Prostate Cancer Study of Calcitriol Enhancing Taxotere [online]. Stand: 03.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00043576. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Population
[0024]	NCT00045227	ClinicalTrials.gov: NCT00045227. Vaccine Therapy With or Without Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045227. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0025]	NCT00046826	ClinicalTrials.gov: NCT00046826. Docetaxel, Estramustine, and Thalidomide in Treating Patients With Prostate Cancer Previously Treated With Hormone Therapy [online]. Stand: 04.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046826. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0026]	NCT00050596	ClinicalTrials.gov: NCT00050596. Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With Docetaxel in the Treatment of Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050596. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Population
[0027]	NCT00052845	ClinicalTrials.gov: NCT00052845. Docetaxel, Estramustine, and Exisulind in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052845. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0028]	NCT00055731	ClinicalTrials.gov: NCT00055731. Hormone Therapy With or Without Docetaxel And Estramustine in Treating Patients With Prostate Cancer That is Locally Advanced or At High Risk of Relapse [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055731. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0029]	NCT00058084	ClinicalTrials.gov: NCT00058084. Ixabepilone Compared With Mitoxantrone and Prednisone in Treating Patients With Refractory Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058084. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0030]	NCT00058253	ClinicalTrials.gov: NCT00058253. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors [online]. Stand: 06.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058253. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0031]	NCT00059943	ClinicalTrials.gov: NCT00059943. Docetaxel in Treating Older Patients With Metastatic Breast, Lung, or Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059943. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0032]	NCT00064610	ClinicalTrials.gov: NCT00064610. Phase I/II Dose Escalation Study of VELCADE® and Docetaxel in Patients With Advanced Androgen-Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064610. [Zugriff: 01.04.2021]. 2008.	Studientyp
[0033]	NCT00069888	ClinicalTrials.gov: NCT00069888. A Phase II Trial of Adjuvant Docetaxel in Patients At High Risk of Relapse Following Prostatectomy [online]. Stand: 06.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069888. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Studientyp
[0034]	NCT00072930	ClinicalTrials.gov: NCT00072930. MEDI-522 in the Treatment of Patients With Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072930. [Zugriff: 01.04.2021]. 2008.	Population
[0035]	NCT00074022	ClinicalTrials.gov: NCT00074022. GTI-2040 and Docetaxel in Treating Patients With Recurrent, Metastatic, or Unresectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Prostate Cancer, or Other Solid Tumors [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074022. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0036]	NCT00080041	ClinicalTrials.gov: NCT00080041. Study of Motexafin Gadolinium and Docetaxel for Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 05.2007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080041. [Zugriff: 01.04.2021]. 2007.	Studientyp
[0037]	NCT00080678	ClinicalTrials.gov: NCT00080678. Docetaxel With or Without Imatinib Mesylate in Treating Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer and Bone Metastases [online]. Stand: 10.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080678. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population
[0038]	NCT00082134	ClinicalTrials.gov: NCT00082134. Study of ILX651 in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel [online]. Stand: 03.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082134. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0039]	NCT00083005	ClinicalTrials.gov: NCT00083005. Docetaxel, Estramustine, and Thalidomide in Treating Patients With Androgen-Independent Metastatic Adenocarcinoma of the Prostate [online]. Stand: 03.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083005. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0040]	NCT00084825	ClinicalTrials.gov: NCT00084825. Docetaxel and Imatinib Mesylate in Treating Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer and Bone Metastases That Progressed on the Docetaxel and Placebo Group of MDA-ID-030008 [online]. Stand: 10.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084825. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[0041]	NCT00085228	ClinicalTrials.gov: NCT00085228. Docetaxel With or Without Oblimersen in Treating Patients With Hormone-Refractory Adenocarcinoma (Cancer) of the Prostate [online]. Stand: 09.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085228. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population
[0042]	NCT00087035	ClinicalTrials.gov: NCT00087035. Docetaxel and Erlotinib in Treating Older Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087035. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0043]	NCT00087165	ClinicalTrials.gov: NCT00087165. GTI-2040, Docetaxel, and Prednisone in Treating Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087165. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Population
[0044]	NCT00089609	ClinicalTrials.gov: NCT00089609. Docetaxel, Thalidomide, Prednisone, and Bevacizumab to Treat Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089609. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0045]	NCT00089856	ClinicalTrials.gov: NCT00089856. GVAX® Vaccine for Prostate Cancer vs Docetaxel & Prednisone in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089856. [Zugriff: 01.04.2021]. 2008.	Population
[0046]	NCT00096304	ClinicalTrials.gov: NCT00096304. Epirubicin and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096304. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0047]	NCT00096499	ClinicalTrials.gov: NCT00096499. SB-715992 in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Docetaxel or Paclitaxel [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096499. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0048]	NCT00099086	ClinicalTrials.gov: NCT00099086. Docetaxel, Radiation Therapy, and Hormone Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099086. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0049]	NCT00103428	ClinicalTrials.gov: NCT00103428. Intravenous CG7870 in Combination With Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103428. [Zugriff: 01.04.2021]. 2006.	Studientyp
[0050]	NCT00104130	ClinicalTrials.gov: NCT00104130. Study of KOS-862 (Epothilone D) in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104130. [Zugriff: 01.04.2021]. 2008.	Studientyp
[0051]	NCT00104715	ClinicalTrials.gov: NCT00104715. Hormone Therapy and Docetaxel or Hormone Therapy Alone in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104715. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention
[0052]	NCT00110214	ClinicalTrials.gov: NCT00110214. Docetaxel and Prednisone With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Prostate Cancer That Did Not Respond to Hormone Therapy [online]. Stand: 05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110214. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Population
[0053]	NCT00111618	ClinicalTrials.gov: NCT00111618. Study of AS1404 With Docetaxel in Patients With Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111618. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Population
[0054]	NCT00115635	ClinicalTrials.gov: NCT00115635. Docetaxel and Gemcitabine in Hormonal Refractory Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115635. [Zugriff: 01.04.2021]. 2007.	Studientyp
[0055]	NCT00116142	ClinicalTrials.gov: NCT00116142. Hormone Suppression and Radiation Therapy for 6 Months With/Without Docetaxel for High Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116142. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0056]	NCT00120939	ClinicalTrials.gov: NCT00120939. Study of Motexafin Gadolinium and Docetaxel for Advanced Cancer [online]. Stand: 04.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120939. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp
[0057]	NCT00121095	ClinicalTrials.gov: NCT00121095. Study of Samarium Sm-153 Lexidronam Combined With Docetaxel for Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121095. [Zugriff: 01.04.2021]. 2007.	Studientyp
[0058]	NCT00124566	ClinicalTrials.gov: NCT00124566. Study of Irofulven in Patients With Hormone-refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124566. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0059]	NCT00126230	ClinicalTrials.gov: NCT00126230. Trial of Docetaxel-Samarium in Patients With Hormone-Refractory Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126230. [Zugriff: 01.04.2021]. 2006.	Studientyp
[0060]	NCT00127088	ClinicalTrials.gov: NCT00127088. Study of Peri-Operative Docetaxel Plus Laparoscopic Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 09.2006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127088. [Zugriff: 01.04.2021]. 2006.	Studientyp
[0061]	NCT00132301	ClinicalTrials.gov: NCT00132301. Chemotherapy After Prostatectomy (CAP) For High Risk Prostate Carcinoma [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132301. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0062]	NCT00133224	ClinicalTrials.gov: NCT00133224. Docetaxel in Combination With GVAX ® Immunotherapy Versus Docetaxel and Prednisone in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 09.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133224. [Zugriff: 01.04.2021]. 2008.	Population
[0063]	NCT00134056	ClinicalTrials.gov: NCT00134056. S0421, Docetaxel and Prednisone With or Without Atrasentan in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer and Bone Metastases That Did Not Respond to Previous Hormone Therapy [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134056. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0064]	NCT00134706	ClinicalTrials.gov: NCT00134706. A Study of Docetaxel Plus Carboplatin in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134706. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp
[0065]	NCT00136526	ClinicalTrials.gov: NCT00136526. Docetaxel and Diethylstilbestrol in the Treatment of Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136526. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0066]	NCT00137436	ClinicalTrials.gov: NCT00137436. Study Of SU011248 In Combination With Docetaxel (Taxotere) And Prednisone In Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137436. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Studientyp
[0067]	NCT00139204	ClinicalTrials.gov: NCT00139204. Evaluation of the Effects of Chemotherapy on the Uptake and Retention of Carbon 11 Methionine in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 11.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139204. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0068]	NCT00151047	ClinicalTrials.gov: NCT00151047. Docetaxel Plus Capecitabine in Newly Diagnosed Localized or Locally Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151047. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0069]	NCT00151073	ClinicalTrials.gov: NCT00151073. Estramustine, Docetaxel and Zoledronate Treatment in Hormone-Refractory Adenocarcinoma of the Prostate [online]. Stand: 01.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151073. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Population
[0070]	NCT00165399	ClinicalTrials.gov: NCT00165399. Docetaxel, Estramustine and Short Term Androgen Withdrawal for Patients With a Rising PSA After Local Treatment [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165399. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0071]	NCT00176527	ClinicalTrials.gov: NCT00176527. Isotretinoin, Interferon Alfa-2b, Docetaxel, and Estramustine in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Hormone Therapy [online]. Stand: 12.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176527. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp
[0072]	NCT00176631	ClinicalTrials.gov: NCT00176631. Licorice Root Extract and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Hormone Therapy [online]. Stand: 01.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176631. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0073]	NCT00183924	ClinicalTrials.gov: NCT00183924. Estramustine, Docetaxel, and Carboplatin for Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer Progressing After Mitoxantrone-Based Chemotherapy [online]. Stand: 05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183924. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0074]	NCT00183937	ClinicalTrials.gov: NCT00183937. Study of Bortezomib and Docetaxel for Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183937. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0075]	NCT00186420	ClinicalTrials.gov: NCT00186420. Adjuvant Taxotere in Patients With High Risk Prostate Cancer Post Prostatectomy and Radiation [online]. Stand: 06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186420. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[0076]	NCT00193232	ClinicalTrials.gov: NCT00193232. Weekly Docetaxel and Bortezomib in the Treatment of Advanced Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193232. [Zugriff: 01.04.2021]. 2010.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0077]	NCT00193271	ClinicalTrials.gov: NCT00193271. Adjuvant Docetaxel and Estramustine Phosphate for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193271. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Studientyp
[0078]	NCT00213694	ClinicalTrials.gov: NCT00213694. PROSTACOX : Metastatic Prostate Chemotherapy [online]. Stand: 03.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213694. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0079]	NCT00215345	ClinicalTrials.gov: NCT00215345. A Phase II Trial of Combination Therapy With Celecoxib and Taxotere for the Treatment of Stage D3 Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2005. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215345. [Zugriff: 01.04.2021]. 2005.	Studientyp
[0080]	NCT00215709	ClinicalTrials.gov: NCT00215709. Bi-Weekly Administration of Docetaxel for Older Men With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215709. [Zugriff: 01.04.2021]. 2007.	Studientyp
[0081]	NCT00216099	ClinicalTrials.gov: NCT00216099. Pemetrexed as Second-Line Therapy in Treating Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216099. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0082]	NCT00225420	ClinicalTrials.gov: NCT00225420. Docetaxel, Androgen Ablation, and External-Beam Radiation Therapy in Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225420. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0083]	NCT00242918	ClinicalTrials.gov: NCT00242918. Safety and Effectiveness Study of Docetaxel and ZD1839 Followed by Removal of the Prostate to Treat Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242918. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[0084]	NCT00251225	ClinicalTrials.gov: NCT00251225. A Study of Imatinib and Docetaxel in Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251225. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0085]	NCT00255606	ClinicalTrials.gov: NCT00255606. Docetaxel and Prednisone in Treating Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255606. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0086]	NCT00258284	ClinicalTrials.gov: NCT00258284. Capecitabine and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258284. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0087]	NCT00258388	ClinicalTrials.gov: NCT00258388. Docetaxel and Prednisone With/Out OGX-011 in Recurrent or Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Previous Hormone Therapy [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258388. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0088]	NCT00258765	ClinicalTrials.gov: NCT00258765. Adjuvant Docetaxel-Zoledronic Acid in High-risk Early Prostate Cancer Following Prostatectomy [online]. Stand: 04.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258765. [Zugriff: 01.04.2021]. 2010.	Population
[0089]	NCT00260611	ClinicalTrials.gov: NCT00260611. Study of Oxaliplatin and Taxotere in Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00260611. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0090]	NCT00268593	ClinicalTrials.gov: NCT00268593. Pilot Efficacy Study of PI-88 With Docetaxel to Treat Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268593. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Population
[0091]	NCT00268710	ClinicalTrials.gov: NCT00268710. Docetaxel in Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC)[Weekly or 3weekly TAX + Prednisone in HRPC] [online]. Stand: 12.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268710. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp
[0092]	NCT00271687	ClinicalTrials.gov: NCT00271687. A Pilot Study of Exercise in Patients With Docetaxel-Based Chemotherapy for Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00271687. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0093]	NCT00273338	ClinicalTrials.gov: NCT00273338. DN-101 in Combination With Docetaxel in Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) (AIPC Study of Calcitriol Enhancing Taxotere [ASCENT-2]) [online]. Stand: 11.2007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273338. [Zugriff: 01.04.2021]. 2007.	Population
[0094]	NCT00274287	ClinicalTrials.gov: NCT00274287. GM-CSF for Maintenance of Prostate Cancer for Patients Responding to Taxotere [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274287. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0095]	NCT00276549	ClinicalTrials.gov: NCT00276549. Gemcitabine and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276549. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0096]	NCT00278993	ClinicalTrials.gov: NCT00278993. Evaluating E7389 in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer With Advanced and/or Metastatic Disease Stratified by Prior Chemotherapy [online]. Stand: 07.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278993. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0097]	NCT00280098	ClinicalTrials.gov: NCT00280098. Docetaxel in the Treatment of Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280098. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp
[0098]	NCT00283062	ClinicalTrials.gov: NCT00283062. Adjuvant Leuprolide With or Without Docetaxel in High Risk Prostate Cancer After Radical Prostatectomy [online]. Stand: 01.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283062. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population
[0099]	NCT00283829	ClinicalTrials.gov: NCT00283829. Immunotherapy After Chemotherapy for Patients With Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283829. [Zugriff: 01.04.2021]. 2007.	Studientyp
[0100]	NCT00285675	ClinicalTrials.gov: NCT00285675. Study of DN-101 (Calcitriol) and Docetaxel in Subjects Previously Enrolled in Studies DN101-002 or DN101-004 [online]. Stand: 05.2006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00285675. [Zugriff: 01.04.2021]. 2006.	Studientyp
[0101]	NCT00286793	ClinicalTrials.gov: NCT00286793. Safety and Efficacy Study of AT-101 in Combination With Docetaxel and Prednisone in Men With HRPC [online]. Stand: 06.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286793. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Studientyp
[0102]	NCT00288080	ClinicalTrials.gov: NCT00288080. Hormone Therapy and Radiation Therapy or Hormone Therapy and Radiation Therapy Followed by Docetaxel and Prednisone in Treating Patients With Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288080. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0103]	NCT00288444	ClinicalTrials.gov: NCT00288444. Interaction of Docetaxel and Lonafarnib in Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 12.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288444. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population
[0104]	NCT00291005	ClinicalTrials.gov: NCT00291005. PhII One Label Non-Comparative Trial in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer in Combination With Prednisolone [online]. Stand: 03.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291005. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0105]	NCT00293371	ClinicalTrials.gov: NCT00293371. Docetaxel, Prednisone, and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293371. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population
[0106]	NCT00299741	ClinicalTrials.gov: NCT00299741. Study of SU11248 in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299741. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[0107]	NCT00313456	ClinicalTrials.gov: NCT00313456. A Phase I Study of the Oral Platinum Agent Satraplatin in Combination With Weekly Docetaxel [online]. Stand: 05.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313456. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[0108]	NCT00313482	ClinicalTrials.gov: NCT00313482. PII Trial of Docetaxel/Prednisone w/Sargramostim for HRPC [online]. Stand: 05.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313482. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[0109]	NCT00313781	ClinicalTrials.gov: NCT00313781. Study of CP-751,871 in Combination With Docetaxel and Prednisone in Patients With Hormone Insensitive Prostate Cancer (HRPC) [online]. Stand: 04.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313781. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0110]	NCT00314782	ClinicalTrials.gov: NCT00314782. Phase I Study of ZD4054 (Zibotentan) and Docetaxel in Patients With Metastatic HRPC [online]. Stand: 03.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00314782. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0111]	NCT00321646	ClinicalTrials.gov: NCT00321646. Neoadjuvant Bevacizumab Plus Docetaxel in High Risk Patients With Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy [online]. Stand: 05.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321646. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0112]	NCT00321698	ClinicalTrials.gov: NCT00321698. Radiation Therapy and Docetaxel in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery for Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321698. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0113]	NCT00327288	ClinicalTrials.gov: NCT00327288. Safety Study of Imexon Plus Docetaxel in Lung, Breast or Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 06.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327288. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0114]	NCT00327340	ClinicalTrials.gov: NCT00327340. Evaluation of Safety and Feasibility of OGX-011 in Combination With 2nd-line Chemotherapy in Patients With HRPC [online]. Stand: 10.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327340. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0115]	NCT00348816	ClinicalTrials.gov: NCT00348816. Docetaxel, Radiation Therapy, and Prednisone in Treating Patients Who Have Undergone Surgery For Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348816. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0116]	NCT00376792	ClinicalTrials.gov: NCT00376792. Docetaxel Compared With Observation in Treating Patients Who Have Undergone Radical Prostatectomy for Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376792. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0117]	NCT00392938	ClinicalTrials.gov: NCT00392938. Carbon-11 Acetate and Fludeoxyglucose F 18 PET Scan of the Bone in Patients With Metastatic Prostate Cancer That Has Spread to the Bone [online]. Stand: 03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392938. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0118]	NCT00394810	ClinicalTrials.gov: NCT00394810. Efficacy and Pharmacodynamic Study of Panzem® NCD in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394810. [Zugriff: 01.04.2021]. 2008.	Studientyp
[0119]	NCT00401765	ClinicalTrials.gov: NCT00401765. A Study of CNTO 328 in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401765. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0120]	NCT00405210	ClinicalTrials.gov: NCT00405210. Pharmacokinetic Study of BAY43-9006 and Taxotere to Treat Patient With Prostatic Cancer [online]. Stand: 05.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405210. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Studientyp
[0121]	NCT00407251	ClinicalTrials.gov: NCT00407251. Study of Patupilone in Prostate Cancer Patients Who Progress After Hormone Therapy and Docetaxel Chemotherapy [online]. Stand: 11.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00407251. [Zugriff: 01.04.2021]. 2010.	Studientyp
[0122]	NCT00411528	ClinicalTrials.gov: NCT00411528. Efficacy and Safety of Patupilone in Men (≥18 Years) With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411528. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0123]	NCT00414388	ClinicalTrials.gov: NCT00414388. Sorafenib to Overcome Resistance to Systemic Chemotherapy in Androgen-independent Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00414388. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0124]	NCT00415779	ClinicalTrials.gov: NCT00415779. ZANTE: Zometa and Taxotere in Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415779. [Zugriff: 01.04.2021]. 2010.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0125]	NCT00416533	ClinicalTrials.gov: NCT00416533. Docetaxel, Doxorubicin, and Prednisone in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy [online]. Stand: 01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416533. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0126]	NCT00417079	ClinicalTrials.gov: NCT00417079. XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417079. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Population
[0127]	NCT00419536	ClinicalTrials.gov: NCT00419536. Safety of LBH589 Alone and in Combination With Intravenous Docetaxel and Prednisone [online]. Stand: 04.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00419536. [Zugriff: 01.04.2021]. 2010.	Studientyp
[0128]	NCT00428714	ClinicalTrials.gov: NCT00428714. Phase 2 Trial of Enzastaurin in Prostate Cancer in Participants Who Have Had Hormonal and Chemotherapy [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428714. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0129]	NCT00430183	ClinicalTrials.gov: NCT00430183. Surgery With or Without Docetaxel and Leuprolide or Goserelin in Treating Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430183. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0130]	NCT00436839	ClinicalTrials.gov: NCT00436839. Taxotere Prostate Cancer New Indication Registration Trial in China [online]. Stand: 07.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436839. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population
[0131]	NCT00436956	ClinicalTrials.gov: NCT00436956. AZD2171 to Treat Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436956. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0132]	NCT00439270	ClinicalTrials.gov: NCT00439270. Study of Dasatinib and Docetaxel in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439270. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0133]	NCT00448097	ClinicalTrials.gov: NCT00448097. Efficacy and Safety Study of Cetuximab or Cetuximab Plus Docetaxel to Treat Prostate Cancer Before Prostatectomy [online]. Stand: 03.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448097. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[0134]	NCT00448734	ClinicalTrials.gov: NCT00448734. A Study of Picoplatin and Docetaxel in Subjects With Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448734. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0135]	NCT00450008	ClinicalTrials.gov: NCT00450008. Safety and Efficacy Study of GM-CSF, Thalidomide Plus Docetaxel in Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450008. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0136]	NCT00450619	ClinicalTrials.gov: NCT00450619. 153Sm-EDTMP With or Without a PSA/TRICOM Vaccine To Treat Men With Androgen-Insensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450619. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0137]	NCT00452556	ClinicalTrials.gov: NCT00452556. The ELDORADO (Eligard®, Docetaxel and Radiotherapy) Study [online]. Stand: 03.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452556. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Population
[0138]	NCT00456989	ClinicalTrials.gov: NCT00456989. Study of Taxotere and Doxil to Treat Advanced Androgen-Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00456989. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0139]	NCT00459186	ClinicalTrials.gov: NCT00459186. The Use of RAD001 With Docetaxel in the Treatment of Metastatic, Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459186. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0140]	NCT00459810	ClinicalTrials.gov: NCT00459810. Paclitaxel Poliglumex and Estradiol in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459810. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0141]	NCT00466440	ClinicalTrials.gov: NCT00466440. A Phase 2 Study With Enzastaurin Plus Chemotherapy or Placebo Plus Chemotherapy for Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466440. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0142]	NCT00471432	ClinicalTrials.gov: NCT00471432. OGX-011 and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Solid Tumors [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471432. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0143]	NCT00474383	ClinicalTrials.gov: NCT00474383. An Safety and Efficacy Study of Abiraterone Acetate in Participants With Advanced Prostate Cancer Who Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474383. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0144]	NCT00477529	ClinicalTrials.gov: NCT00477529. ABI-008 Trial in Patients With Hormone-refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477529. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0145]	NCT00480090	ClinicalTrials.gov: NCT00480090. A Phase II Study of Ara-C (Cytarabine) in Men With Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00480090. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0146]	NCT00480857	ClinicalTrials.gov: NCT00480857. Salvage Radiation Therapy and Taxotere for PSA Failure After Radical Prostatectomy [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00480857. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0147]	NCT00482274	ClinicalTrials.gov: NCT00482274. Docetaxel in Treating Patients With Relapsed Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482274. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0148]	NCT00482807	ClinicalTrials.gov: NCT00482807. Intensity-Modulated Radiation Therapy, Docetaxel, and Hormone Therapy in Treating Patients With High-Risk Locally Advanced Prostate Cancer With Pelvic Lymph Node Metastasis [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482807. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0149]	NCT00485303	ClinicalTrials.gov: NCT00485303. An Efficacy and Safety Study of Abiraterone Acetate and Prednisone in Participants With Prostate Cancer Who Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485303. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0150]	NCT00488982	ClinicalTrials.gov: NCT00488982. Intermittent Chemotherapy With or Without Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF) for Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC) [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00488982. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[0151]	NCT00493766	ClinicalTrials.gov: NCT00493766. Safety of LBH589 Alone and in Combination With IV Docetaxel and Prednisone [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493766. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0152]	NCT00494338	ClinicalTrials.gov: NCT00494338. Phase II Trial of Docetaxel and Celecoxib in Patients With Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494338. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp
[0153]	NCT00498797	ClinicalTrials.gov: NCT00498797. E3-Hormone Refractory Prostrate Cancer Taxotere Combination [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498797. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0154]	NCT00499694	ClinicalTrials.gov: NCT00499694. Satraplatin and Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499694. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0155]	NCT00500110	ClinicalTrials.gov: NCT00500110. Hormonal Ablation, Imatinib Mesylate and Docetaxel for Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500110. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0156]	NCT00503984	ClinicalTrials.gov: NCT00503984. A Phase I/II Study of Azacitidine, Docetaxel, and Prednisone for Metastatic Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00503984. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0157]	NCT00511576	ClinicalTrials.gov: NCT00511576. Study to Evaluate Combination Treatment of MGCD0103 and Docetaxel (Taxotere®) for Subjects With Advanced Cancer Tumors [online]. Stand: 01.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511576. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0158]	NCT00514267	ClinicalTrials.gov: NCT00514267. An Open-Label Study of YM155 + Docetaxel in Subjects With Advanced Hormone Refractory Prostate Cancer and Other Solid Tumors [online]. Stand: 08.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514267. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0159]	NCT00514540	ClinicalTrials.gov: NCT00514540. Carboplatin Plus Docetaxel (Taxotere) in Anaplastic Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514540. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0160]	NCT00514917	ClinicalTrials.gov: NCT00514917. A Study of Androgen Deprivation With Leuprolide, +/- Docetaxel for Clinically Asymptomatic Prostate Cancer Participants With a Rising Prostate Specific Antigen (PSA) [online]. Stand: 11.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514917. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0161]	NCT00519285	ClinicalTrials.gov: NCT00519285. Aflibercept in Combination With Docetaxel in Metastatic Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519285. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[0162]	NCT00521274	ClinicalTrials.gov: NCT00521274. Study of Trovax® Plus Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients With Progressive Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521274. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[0163]	NCT00525408	ClinicalTrials.gov: NCT00525408. A Study of Mycobacterium w Plus Docetaxel for Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525408. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0164]	NCT00527124	ClinicalTrials.gov: NCT00527124. Docetaxel and Prednisone With or Without Cediranib in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Hormone Therapy [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527124. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0165]	NCT00528866	ClinicalTrials.gov: NCT00528866. Radiation Therapy, Androgen Suppression, and Docetaxel in Treating Patients With High-Risk Prostate Cancer Who Have Undergone Radical Prostatectomy [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528866. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0166]	NCT00537381	ClinicalTrials.gov: NCT00537381. An Efficacy and Safety Study of Intetumumab (CNTO 95) in Participants With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537381. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0167]	NCT00539968	ClinicalTrials.gov: NCT00539968. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Activity of Lonafarnib and Docetaxel (Study P04467AM1)(TERMINATED) [online]. Stand: 02.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00539968. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0168]	NCT00541281	ClinicalTrials.gov: NCT00541281. Safety and Efficacy Study of of Docetaxel vs Docetaxel Estramustine in Hormone Refractory Prostatic Cancer [online]. Stand: 10.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541281. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Population
[0169]	NCT00550810	ClinicalTrials.gov: NCT00550810. Sutent Maintenance After Response to Taxotere [online]. Stand: 12.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550810. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Studientyp
[0170]	NCT00554918	ClinicalTrials.gov: NCT00554918. Docetaxel and Prednisolone With or Without Zoledronic Acid and/or Strontium Chloride Sr 89 in Treating Patients With Prostate Cancer Metastatic to Bone That Has Not Responded to Hormone Therapy [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554918. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0171]	NCT00559429	ClinicalTrials.gov: NCT00559429. Study of Docetaxel +153 Sm-EDTMP in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559429. [Zugriff: 01.04.2021]. 2008.	Studientyp
[0172]	NCT00564928	ClinicalTrials.gov: NCT00564928. A Phase 2 Study to Investigate the Clinical Activity of IPI-504 in Patients With Hormone-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564928. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0173]	NCT00565227	ClinicalTrials.gov: NCT00565227. Phase I Study of Vorinostat in Combination With Docetaxel in Patients With Advanced and Relapsed Solid Malignancies [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565227. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0174]	NCT00571675	ClinicalTrials.gov: NCT00571675. A Study Comparing AT-101 in Combination With Docetaxel and Prednisone Versus Docetaxel and Prednisone in Men With Chemotherapy-Naïve Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC) [online]. Stand: 11.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571675. [Zugriff: 01.04.2021]. 2010.	Population
[0175]	NCT00574769	ClinicalTrials.gov: NCT00574769. Safety Study & Effectiveness of Docetaxel With RAD001 and Bevacizumab in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574769. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0176]	NCT00577356	ClinicalTrials.gov: NCT00577356. Docetaxel and Immunotherapy Prior to Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577356. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Studientyp
[0177]	NCT00582582	ClinicalTrials.gov: NCT00582582. Study of Docetaxel With Doxercalciferol or Placebo for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00582582. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[0178]	NCT00587431	ClinicalTrials.gov: NCT00587431. Docetaxel With Rapid Hormonal Cycling as a Treatment for Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00587431. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0179]	NCT00589420	ClinicalTrials.gov: NCT00589420. Sorafenib and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Previous Hormone Therapy [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589420. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0180]	NCT00598858	ClinicalTrials.gov: NCT00598858. Neoadjuvant Docetaxel on Newly Diagnosed Intermediate and High Grade Cancer of the Prostate [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598858. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0181]	NCT00599313	ClinicalTrials.gov: NCT00599313. Phase II Sunitinib Prog Met AIPC [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00599313. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0182]	NCT00617669	ClinicalTrials.gov: NCT00617669. A Phase III Trial of ZD4054 (Zibotentan) (Endothelin A Antagonist) and Docetaxel in Metastatic Hormone Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617669. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0183]	NCT00619996	ClinicalTrials.gov: NCT00619996. Study of Sorafenib and Docetaxel in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619996. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp
[0184]	NCT00638690	ClinicalTrials.gov: NCT00638690. Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 04.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638690. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Population
[0185]	NCT00642018	ClinicalTrials.gov: NCT00642018. A Study of an Experimental Chemotherapy Combination to Treat Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642018. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[0186]	NCT00651326	ClinicalTrials.gov: NCT00651326. Androgen Suppression and Radiation With/Out Docetaxel in High-Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651326. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0187]	NCT00653848	ClinicalTrials.gov: NCT00653848. Adjuvant Treatment of Prostate Cancer With Docetaxel or Not After Radical Radiotherapy [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653848. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0188]	NCT00658697	ClinicalTrials.gov: NCT00658697. Docetaxel, Bevacizumab and Androgen Deprivation Therapy After Definitive Local Therapy for Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658697. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0189]	NCT00661492	ClinicalTrials.gov: NCT00661492. Mitoxantrone ± Cetuximab 2nd Line Androgen Independent Prostate Cancer (AIPC) [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661492. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[0190]	NCT00663832	ClinicalTrials.gov: NCT00663832. A Dose Finding Study With I.V. Panobinostat (LBH589), Docetaxel, and Prednisone in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663832. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0191]	NCT00669162	ClinicalTrials.gov: NCT00669162. Postoperative Radiation Therapy, Hormonal Therapy and Concurrent Docetaxel for High Risk Pathologic Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669162. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0192]	NCT00675545	ClinicalTrials.gov: NCT00675545. A Phase II Study of Docetaxel Plus Carboplatin in Chemonaive Hormone-Refractory Prostate Cancer (HRPC) Patients [online]. Stand: 04.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675545. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0193]	NCT00676650	ClinicalTrials.gov: NCT00676650. Sunitinib Plus Prednisone In Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure Of Docetaxel Chemotherapy [online]. Stand: 03.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676650. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0194]	NCT00683475	ClinicalTrials.gov: NCT00683475. A Study of IMC-A12 or Ramucirumab Plus Mitoxantrone and Prednisone in Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683475. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Population
[0195]	NCT00705822	ClinicalTrials.gov: NCT00705822. Combination of Docetaxel + Estramustine + Hydrocortisone Versus Docetaxel + Prednisone in Patients With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705822. [Zugriff: 01.04.2021]. 2010.	Intervention
[0196]	NCT00714376	ClinicalTrials.gov: NCT00714376. Phase II Study of Docetaxel for Clinically Asymptomatic High Risk Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 10.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714376. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[0197]	NCT00723086	ClinicalTrials.gov: NCT00723086. Japanese Study of the Combined Administration of Docetaxel With Prednisolone for Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723086. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp
[0198]	NCT00728663	ClinicalTrials.gov: NCT00728663. Docetaxel and Cetuximab in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728663. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0199]	NCT00734851	ClinicalTrials.gov: NCT00734851. Multimodality Phase II Study in Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734851. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0200]	NCT00743379	ClinicalTrials.gov: NCT00743379. Dose-Escalation Study of TH-302 in Combination With A) Gemcitabine or B) Docetaxel or C) Pemetrexed to Treat Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743379. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0201]	NCT00744497	ClinicalTrials.gov: NCT00744497. Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Dasatinib to Docetaxel Plus Placebo in Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00744497. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[0202]	NCT00748358	ClinicalTrials.gov: NCT00748358. An Open-label Phase II Study With SUTENT in Patients Suffering From Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748358. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0203]	NCT00764166	ClinicalTrials.gov: NCT00764166. A Prospective Randomized Phase III Study Comparing Hormonal Therapy +/-Docetaxel [online]. Stand: 10.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00764166. [Zugriff: 01.04.2021]. 2008.	Population
[0204]	NCT00766324	ClinicalTrials.gov: NCT00766324. PHA-739358 for Treatment of Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766324. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Population
[0205]	NCT00780975	ClinicalTrials.gov: NCT00780975. A Study of Aplidin (Plitidepsin) in Subjects With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780975. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0206]	NCT00786682	ClinicalTrials.gov: NCT00786682. Docetaxel and Hydroxychloroquine in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786682. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0207]	NCT00794547	ClinicalTrials.gov: NCT00794547. Phase I/II Calcitriol in Lung Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00794547. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0208]	NCT00795171	ClinicalTrials.gov: NCT00795171. Biomarker Study for Sunitinib and Docetaxel in Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795171. [Zugriff: 01.04.2021]. 2010.	Population
[0209]	NCT00796458	ClinicalTrials.gov: NCT00796458. Androgen Ablation With or Without Docetaxel in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796458. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Vollpubli-kation nicht verfügbar
[0210]	NCT00808418	ClinicalTrials.gov: NCT00808418. A Study to Determine the Maximum Tolerated Dose of Elesclomol Sodium Given With a Fixed Dose of Docetaxel and Prednisone in Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00808418. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0211]	NCT00811031	ClinicalTrials.gov: NCT00811031. Preoperative Docetaxel for Localized Progressive Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 07.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811031. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[0212]	NCT00824811	ClinicalTrials.gov: NCT00824811. Topical Cyclosporine vs. Placebo for Epiphora Associated With Docetaxel [online]. Stand: 08.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824811. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0213]	NCT00848601	ClinicalTrials.gov: NCT00848601. Safety of SGI-1776, A PIM Kinase Inhibitor in Refractory Prostate Cancer and Relapsed/Refractory Non Hodgkin‘s Lymphoma [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848601. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0214]	NCT00861471	ClinicalTrials.gov: NCT00861471. Docetaxel (Taxotere) and Imatinib Mesylate (Gleevec) in Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861471. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0215]	NCT00861614	ClinicalTrials.gov: NCT00861614. Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861614. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[0216]	NCT00870714	ClinicalTrials.gov: NCT00870714. Neoadjuvant Therapy With Docetaxel and Ketoconazole in Patients With High-Risk Prostate Cancer: A Pilot Study [online]. Stand: 03.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870714. [Zugriff: 01.04.2021]. 2009.	Studientyp
[0217]	NCT00879619	ClinicalTrials.gov: NCT00879619. Taxotere/Prednisone Plus Sunitinib in Chemotherapy-Naïve, Hormone Refractory Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879619. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0218]	NCT00916123	ClinicalTrials.gov: NCT00916123. Docetaxel/Prednisone Plus Fractionated 177Lu- J591 Antibody for Metastatic, Castrate-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916123. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0219]	NCT00917748	ClinicalTrials.gov: NCT00917748. Study With Modafinil in Patients Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy for Metastatic Breast or Prostate Cancer (MOTIF) [online]. Stand: 09.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917748. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Intervention
[0220]	NCT00925418	ClinicalTrials.gov: NCT00925418. Evaluation of the Cryotherapy in the Prevention of Nails Toxicity Induced by Taxotere® in Breast or Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925418. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Population
[0221]	NCT00937417	ClinicalTrials.gov: NCT00937417. S0716 Vandetanib and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937417. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0222]	NCT00942578	ClinicalTrials.gov: NCT00942578. A Phase 2 Trial of Bevacizumab, Lenalidomide, Docetaxel, and Prednisone (ART-P) for Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942578. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0223]	NCT00974311	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 [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974311. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0224]	NCT00988208	ClinicalTrials.gov: NCT00988208. Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Lenalidomide in Combination With Docetaxel and Prednisone for Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988208. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0225]	NCT00996502	ClinicalTrials.gov: NCT00996502. Study of Bevacizumab and Erlotinib for Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996502. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0226]	NCT01012141	ClinicalTrials.gov: NCT01012141. Docetaxel With a Phytochemical in Treating Patients With Hormone Independent Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012141. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0227]	NCT01040624	ClinicalTrials.gov: NCT01040624. Docetaxel, Androgen Deprivation and Proton Therapy for High Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040624. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0228]	NCT01051570	ClinicalTrials.gov: NCT01051570. Carboplatin, Everolimus, and Prednisone in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Progressed After Docetaxel [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051570. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0229]	NCT01054313	ClinicalTrials.gov: NCT01054313. Docetaxel and Sirolimus in Patients With Advanced Malignancies [online]. Stand: 10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054313. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0230]	NCT01076335	ClinicalTrials.gov: NCT01076335. Neoadjuvant Hormones + Docetaxel in Node-Positive Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076335. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0231]	NCT01076751	ClinicalTrials.gov: NCT01076751. Observational Registry of Treatment Patterns in Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients [online]. Stand: 02.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076751. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Studientyp
[0232]	NCT01083615	ClinicalTrials.gov: NCT01083615. A Study Evaluating the Pain Palliation Benefit of Adding Custirsen to Docetaxel Retreatment or Cabazitaxel as Second Line Therapy in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01083615. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[0233]	NCT01084655	ClinicalTrials.gov: NCT01084655. Study of TAK-700 in Combination With Docetaxel and Prednisone in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084655. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0234]	NCT01087580	ClinicalTrials.gov: NCT01087580. Docetaxel + Prednisone With or Without Radiation for Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087580. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0235]	NCT01094288	ClinicalTrials.gov: NCT01094288. A Phase 1 Study of Alisertib Participants With Advanced Solid Tumors Including Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving a Standard Docetaxel Regimen [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094288. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0236]	NCT01106352	ClinicalTrials.gov: NCT01106352. A Study of Alpharadin With Docetaxel in Patients With Bone Metastasis From Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106352. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0237]	NCT01144897	ClinicalTrials.gov: NCT01144897. PET Acetate for Castrate-Resistant Prostate Cancer on Chemotherapy [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144897. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0238]	NCT01145508	ClinicalTrials.gov: NCT01145508. Docetaxel and Prednisone With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01145508. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0239]	NCT01155791	ClinicalTrials.gov: NCT01155791. Phase I Sodium Selenite in Combination With Docetaxel in Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155791. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0240]	NCT01160705	ClinicalTrials.gov: NCT01160705. Biomarkers of Response to Taxotere in HRPC. ICORG 08-08, V2 [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160705. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0241]	NCT01172028	ClinicalTrials.gov: NCT01172028. Pemetrexed Disodium and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172028. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0242]	NCT01174368	ClinicalTrials.gov: NCT01174368. Efficacy Trial of the Implantation of Mouse Renal Adenocarcinoma Macrobeads in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer Resistant to Taxanes (Docetaxel, Cabazitaxel) and Evidence of Disease Progression on Androgen-axis Inhibition and/or Immunotherapy in the Form of Sipuleucel-T [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174368. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0243]	NCT01188187	ClinicalTrials.gov: NCT01188187. Comparison of Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination With OGX-011 in Men With Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188187. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[0244]	NCT01188408	ClinicalTrials.gov: NCT01188408. Efficacy and Safety Study of LE-DT to Treat Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188408. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0245]	NCT01193244	ClinicalTrials.gov: NCT01193244. Study Comparing Orteronel Plus Prednisone in Participants With Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193244. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0246]	NCT01193257	ClinicalTrials.gov: NCT01193257. Study Comparing Orteronel Plus Prednisone in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193257. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0247]	NCT01194960	ClinicalTrials.gov: NCT01194960. TroVax® In Subjects With Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC) [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194960. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0248]	NCT01204710	ClinicalTrials.gov: NCT01204710. A Study of Olaratumab (IMC-3G3) in Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204710. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[0249]	NCT01206036	ClinicalTrials.gov: NCT01206036. CESAR Study in Prostate Cancer With Temsirolimus Added to Standard Docetaxel Therapy (CEPTAS) [online]. Stand: 01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206036. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0250]	NCT01224405	ClinicalTrials.gov: NCT01224405. Prostate Cancer, Androgen Deprivation Withdrawal and Intermittent Chemotherapy [online]. Stand: 10.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224405. [Zugriff: 01.04.2021]. 2010.	Population
[0251]	NCT01234025	ClinicalTrials.gov: NCT01234025. Safety and Tolerability Study of ISIS EIF4E Rx in Combination With Docetaxel and Prednisone (CRPC) [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234025. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0252]	NCT01250717	ClinicalTrials.gov: NCT01250717. Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy in Patients With High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250717. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0253]	NCT01253642	ClinicalTrials.gov: NCT01253642. Phenelzine Sulfate and Docetaxel in Treating Patients With Prostate Cancer With Progressive Disease After First-Line Therapy With Docetaxel [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253642. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0254]	NCT01254279	ClinicalTrials.gov: NCT01254279. Early Access to Cabazitaxel in Patients With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer Previously Treated With a Docetaxel-containing Regimen [online]. Stand: 01.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254279. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0255]	NCT01254513	ClinicalTrials.gov: NCT01254513. Feasibility of a Chemotherapy With Docetaxel-Prednisone for Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer Elderly Patients [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254513. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0256]	NCT01260688	ClinicalTrials.gov: NCT01260688. Cediranib Maleate With or Without Dasatinib in Patients With HRPC-Resistant to Treatment With Docetaxel [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260688. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0257]	NCT01270880	ClinicalTrials.gov: NCT01270880. Hsp90 Inhibitor STA-9090 in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270880. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0258]	NCT01284920	ClinicalTrials.gov: NCT01284920. A Study of MDV3100 to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284920. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0259]	NCT01289067	ClinicalTrials.gov: NCT01289067. Utilizing A Genomic Sig for „BRCAness“ to Eval the Efficacy of Satraplatin in Men With Met. Castration Resistant Prostate Ca [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289067. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0260]	NCT01296243	ClinicalTrials.gov: NCT01296243. Tesetaxel in Chemotherapy-naive Patients With Progressive, Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296243. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[0261]	NCT01300533	ClinicalTrials.gov: NCT01300533. A Study of BIND-014 Given to Patients With Advanced or Metastatic Cancer [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300533. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0262]	NCT01308567	ClinicalTrials.gov: NCT01308567. Cabazitaxel Versus Docetaxel Both With Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308567. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[0263]	NCT01308580	ClinicalTrials.gov: NCT01308580. Cabazitaxel at 20 mg/m² Compared to 25 mg/m² With Prednisone for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308580. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0264]	NCT01320280	ClinicalTrials.gov: NCT01320280. BIBW 2992 (Afatinib) for the Treatment of Patients With HER2-positive, Hormone-refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320280. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0265]	NCT01335204	ClinicalTrials.gov: NCT01335204. Ph Ib/IIa Study of Cabazitaxel Plus Bavituximab in Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335204. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0266]	NCT01362374	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: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362374. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0267]	NCT01378091	ClinicalTrials.gov: NCT01378091. Study of Lenalidomide and Docetaxel in Subjects With Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378091. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0268]	NCT01385228	ClinicalTrials.gov: NCT01385228. Pazopanib, Docetaxel, Prednisone Prostate [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385228. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0269]	NCT01400555	ClinicalTrials.gov: NCT01400555. A Safety Study of Abiraterone Acetate Administered in Combination With Docetaxel in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400555. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0270]	NCT01446731	ClinicalTrials.gov: NCT01446731. Dendritic Cell Vaccination and Docetaxel for Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446731. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[0271]	NCT01468532	ClinicalTrials.gov: NCT01468532. Docetaxel, Prednisone, and Pasireotide in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468532. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0272]	NCT01469338	ClinicalTrials.gov: NCT01469338. Cabazitaxel Plus Prednisone With Octreotide For Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Previously Treated With Docetaxel [online]. Stand: 11.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469338. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0273]	NCT01478308	ClinicalTrials.gov: NCT01478308. Metformin With Standard Taxotere and Prednisone in the Treatment of Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478308. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0274]	NCT01481233	ClinicalTrials.gov: NCT01481233. Oral Colchicine in Men With Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01481233. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0275]	NCT01485861	ClinicalTrials.gov: NCT01485861. Study of Ipatasertib or Apitolisib With Abiraterone Acetate Versus Abiraterone Acetate in Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel Chemotherapy [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485861. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0276]	NCT01487720	ClinicalTrials.gov: NCT01487720. GEMOX in Docetaxel-Refractory Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487720. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population
[0277]	NCT01487902	ClinicalTrials.gov: NCT01487902. The Role of Androgen Deprivation Treatment (ADT) in Docetaxe-Prednisolone Chemotherapy for Castrate-Resistant Prostatic Cancer [online]. Stand: 12.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487902. [Zugriff: 01.04.2021]. 2011.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0278]	NCT01497925	ClinicalTrials.gov: NCT01497925. Ph 1 Trial of ADI-PEG 20 Plus Docetaxel in Solid Tumors With Emphasis on Prostate Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497925. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0279]	NCT01511536	ClinicalTrials.gov: NCT01511536. Cabazitaxel and Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511536. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0280]	NCT01513733	ClinicalTrials.gov: NCT01513733. The CATCH Prostate Cancer Trial: Cabazitaxel And Tasquinimod in Men With Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513733. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0281]	NCT01518283	ClinicalTrials.gov: NCT01518283. Study of Weekly Cabazitaxel for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518283. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0282]	NCT01530295	ClinicalTrials.gov: NCT01530295. Biochemical Recurrence Rate of Radical Prostatectomy Combined With Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy in High Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530295. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[0283]	NCT01541007	ClinicalTrials.gov: NCT01541007. A Study Looking at Novel Scheduling of Cabazitaxel for Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541007. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Population
[0284]	NCT01558219	ClinicalTrials.gov: NCT01558219. Second-line Chemotherapy in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558219. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0285]	NCT01558492	ClinicalTrials.gov: NCT01558492. Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Metastatic, Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558492. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0286]	NCT01565928	ClinicalTrials.gov: NCT01565928. Safety and Tolerability Study of MDV3100 in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565928. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0287]	NCT01576029	ClinicalTrials.gov: NCT01576029. Continued Treatment With Docetaxel Versus Switch to Cabazitaxel After Minor Prostate Specific Antigen Response to Docetaxel in Patients With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576029. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0288]	NCT01603420	ClinicalTrials.gov: NCT01603420. External Beam Radiation With or Without Chemotherapy to Treat High Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01603420. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population
[0289]	NCT01604863	ClinicalTrials.gov: NCT01604863. A Study of HGS1036 in Combination With Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 11.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604863. [Zugriff: 01.04.2021]. 2012.	Studientyp
[0290]	NCT01605227	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 [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605227. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0291]	NCT01606982	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: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606982. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0292]	NCT01614002	ClinicalTrials.gov: NCT01614002. A Non Interventional Study With Doce Onkovis (Docetaxel) Utilized for the Treatment of Cancer [online]. Stand: 06.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614002. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0293]	NCT01619813	ClinicalTrials.gov: NCT01619813. Reolysin Combined With Docetaxel and Prednisone or Docetaxel and Prednisone Alone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619813. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0294]	NCT01621425	ClinicalTrials.gov: NCT01621425. Lean Body Mass as a Determinant of Docetaxel Pharmacokinetics and Toxicity [online]. Stand: 08.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621425. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0295]	NCT01646684	ClinicalTrials.gov: NCT01646684. Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Pasireotide LAR in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646684. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0296]	NCT01649635	ClinicalTrials.gov: NCT01649635. Study of Cabazitaxel Combined With Prednisone and Prophylaxis of Neutropenia Complications in the Treatment of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649635. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0297]	NCT01677897	ClinicalTrials.gov: NCT01677897. Impact of the Addition of Metformin to Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677897. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0298]	NCT01683994	ClinicalTrials.gov: NCT01683994. Cabozantinib Plus Docetaxel and Prednisone for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683994. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[0299]	NCT01685489	ClinicalTrials.gov: NCT01685489. A Phase 1b Dose Escalation Trial of PSK®/Placebo With Docetaxel to Treat Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685489. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Population
[0300]	NCT01685983	ClinicalTrials.gov: NCT01685983. A Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) and Prednisolone in Patients With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685983. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0301]	NCT01695044	ClinicalTrials.gov: NCT01695044. A Study of PSMA ADC in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0302]	NCT01695135	ClinicalTrials.gov: NCT01695135. A Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695135. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[0303]	NCT01707966	ClinicalTrials.gov: NCT01707966. Orteronel Maintenance Therapy in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer and Non-progressive Disease After First-line Docetaxel Therapy [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707966. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[0304]	NCT01718353	ClinicalTrials.gov: NCT01718353. Early Switch From First-Line Docetaxel/Prednisone to Cabazitaxel/Prednisone and the Opposite Sequence, Exploring Molecular Markers in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718353. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0305]	NCT01732549	ClinicalTrials.gov: NCT01732549. A Proof of Concept Study of Maintenance Therapy With Tasquinimod in Patients With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer Who Are Not Progressing After a First Line Docetaxel Based Chemotherapy [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732549. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0306]	NCT01741116	ClinicalTrials.gov: NCT01741116. Dovitinib(TKI258) in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741116. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0307]	NCT01741753	ClinicalTrials.gov: NCT01741753. BKM120+Abiraterone Acetate for Metastatic CRPC [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741753. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0308]	NCT01747239	ClinicalTrials.gov: NCT01747239. Cabazitaxel in Platinum Refractory Ovarian Cancer [online]. Stand: 12.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747239. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0309]	NCT01748500	ClinicalTrials.gov: NCT01748500. Pantoprazole and Docetaxel for Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748500. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0310]	NCT01750866	ClinicalTrials.gov: NCT01750866. Cabazitaxel in Men 75 Years of Age or Older With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750866. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0311]	NCT01751451	ClinicalTrials.gov: NCT01751451. 3-arm Study of Abiraterone Acetate Alone, Abiraterone Acetate Plus Degarelix, a GnRH Antagonist, and Degarelix Alone for Patients With Prostate Cancer With a Rising PSA or a Rising PSA and Nodal Disease Following Definitive Radical Prostatectomy [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751451. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0312]	NCT01779479	ClinicalTrials.gov: NCT01779479. Efficacy and Safety of Cabazitaxel Versus Weekly Paclitaxel as Neo-adjuvant Treatment in Patients With Triple Negative or Luminal B/HER2 Normal BC (GENEVIEVE) [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779479. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0313]	NCT01795703	ClinicalTrials.gov: NCT01795703. A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Abiraterone in Participants With Prostate Cancer Who Have Received Docetaxel [online]. Stand: 11.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795703. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0314]	NCT01796028	ClinicalTrials.gov: NCT01796028. Metformin-Docetaxel Association in Metastatic Hormone-refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796028. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0315]	NCT01803503	ClinicalTrials.gov: NCT01803503. Docetaxel With or Without Low-dose, Short Course Sunitinib in Refractory Solid Tumors [online]. Stand: 06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803503. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0316]	NCT01811810	ClinicalTrials.gov: NCT01811810. Proton Therapy for High Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811810. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0317]	NCT01812746	ClinicalTrials.gov: NCT01812746. A Phase 2 Study to Determine the Safety and Efficacy of BIND-014 (Docetaxel Nanoparticles for Injectable Suspension), Administered to Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812746. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0318]	NCT01813370	ClinicalTrials.gov: NCT01813370. A Registry for Patients Treated on the Clinical Trial TAX 3503 [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813370. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0319]	NCT01814150	ClinicalTrials.gov: NCT01814150. The Association Between Alpha 1 Acid Glycoprotein Level and Outcome Metastatic Cancer Treated With Docetaxel [online]. Stand: 03.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814150. [Zugriff: 01.04.2021]. 2013.	Studientyp
[0320]	NCT01858441	ClinicalTrials.gov: NCT01858441. Pharmacogenetic Study in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Treated With Abiraterone Acetate [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858441. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0321]	NCT01882985	ClinicalTrials.gov: NCT01882985. Docetaxel Plus Lycopene in Castration Resistant, Chemotherapy-Naïve Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882985. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0322]	NCT01907009	ClinicalTrials.gov: NCT01907009. A Phaseii Study Evaluating Intravenous Melphalan with Autologous Whole Blood Stem Cell Transplantation (Pbsct)over Three Cycles in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer (Mel-Cap) [online]. Stand: 09.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907009. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0323]	NCT01949519	ClinicalTrials.gov: NCT01949519. Docetaxel and Lycopene in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949519. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0324]	NCT01957436	ClinicalTrials.gov: NCT01957436. A Phase III Study for Patients With Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957436. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Vergleichs-therapie
[0325]	NCT01961843	ClinicalTrials.gov: NCT01961843. Abiraterone Acetate for Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961843. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0326]	NCT01972217	ClinicalTrials.gov: NCT01972217. Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972217. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0327]	NCT01978873	ClinicalTrials.gov: NCT01978873. Efficacy Study Evaluating Chemotherapy in Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01978873. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Intervention
[0328]	NCT01981122	ClinicalTrials.gov: NCT01981122. A Study of Sipuleucel-T With Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981122. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0329]	NCT01981707	ClinicalTrials.gov: NCT01981707. F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer [online]. Stand: 04.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981707. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0330]	NCT02008058	ClinicalTrials.gov: NCT02008058. Observational Longitudinal Study of Pain in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008058. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0331]	NCT02009449	ClinicalTrials.gov: NCT02009449. A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0332]	NCT02035124	ClinicalTrials.gov: NCT02035124. Cabazitaxel and BKM120 in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Docetaxel [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035124. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0333]	NCT02036060	ClinicalTrials.gov: NCT02036060. Abiraterone Acetate in Combination With Docetaxel After Disease Progression to Abiraterone Acetate in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036060. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0334]	NCT02044354	ClinicalTrials.gov: NCT02044354. Patient Preference Between Cabazitaxel and Docetaxel in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044354. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0335]	NCT02055846	ClinicalTrials.gov: NCT02055846. Analysis of the Mechanisms of Actions of Heat Shock Protein (Hsp27) Responsible of the Androgen-independent Evolution in Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055846. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Studientyp
[0336]	NCT02074137	ClinicalTrials.gov: NCT02074137. Evaluation of Safety of Cabazitaxel (Jevtana) in Patients With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074137. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0337]	NCT02090114	ClinicalTrials.gov: NCT02090114. RE-sensitizing With Supraphysiologic Testosterone to Overcome REsistance (The RESTORE Study) [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090114. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0338]	NCT02095717	ClinicalTrials.gov: NCT02095717. Multicenter Study Comparing Taxotere Plus Curcumin Versus Taxotere Plus Placebo Combination in First-line Treatment of Prostate Cancer Metastatic Castration Resistant (CURTAXEL) [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095717. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0339]	NCT02105675	ClinicalTrials.gov: NCT02105675. Phase II Study of DCVAC/PCa Added to Standard Chemotherapy for Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105675. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0340]	NCT02111577	ClinicalTrials.gov: NCT02111577. Phase III Study of DCVAC Added to Standard Chemotherapy for Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111577. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0341]	NCT02121600	ClinicalTrials.gov: NCT02121600. 18F-FCH PET/MRI to Assess Tumor Response in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121600. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0342]	NCT02121639	ClinicalTrials.gov: NCT02121639. Open Label Phase I/Randomised,Double Blind Phase II Study in mCRPC of AZD5363 In Combination With DP Chemotherapy [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121639. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0343]	NCT02124668	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: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124668. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0344]	NCT02125084	ClinicalTrials.gov: NCT02125084. Enzalutamide Plus Everolimus in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125084. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0345]	NCT02182063	ClinicalTrials.gov: NCT02182063. A Study With BIBF 1120 in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182063. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0346]	NCT02182219	ClinicalTrials.gov: NCT02182219. Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Docetaxel and Prednisone in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182219. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0347]	NCT02182622	ClinicalTrials.gov: NCT02182622. LDE225 + Docetaxel/Prednisone for Adv/Met Castrate Resistant Prostate Cancer w/ Disease Progression After Docetaxel [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182622. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0348]	NCT02202447	ClinicalTrials.gov: NCT02202447. Phase 1 of EC1169 In Patients With Recurrent MCRPC [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202447. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0349]	NCT02204072	ClinicalTrials.gov: NCT02204072. BI836845 Plus Enzalutamide in Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204072. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0350]	NCT02207504	ClinicalTrials.gov: NCT02207504. Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207504. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0351]	NCT02208583	ClinicalTrials.gov: NCT02208583. Molecular Phenotype Changes and Personalized Treatment for CRPC [online]. Stand: 08.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208583. [Zugriff: 01.04.2021]. 2014.	Studientyp
[0352]	NCT02288247	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288247. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0353]	NCT02288936	ClinicalTrials.gov: NCT02288936. Analyze the Predictive Value of Gene TMPRSS2-ETS in Response to Enzalutamide in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288936. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0354]	NCT02293707	ClinicalTrials.gov: NCT02293707. A Phase II Randomised Trial of Three Regimens of GX301 Vaccination in Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293707. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0355]	NCT02362620	ClinicalTrials.gov: NCT02362620. PROSTAC: Prospective Multi-centre Study of Prognostic Factors in mCRPC Patients Treated With Docetaxel or Cabazitaxel [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362620. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0356]	NCT02366494	ClinicalTrials.gov: NCT02366494. Micro RNAs to Predict Response to Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366494. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0357]	NCT02376296	ClinicalTrials.gov: NCT02376296. Observational Study of Docetaxel Exposure in Metastatic Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376296. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0358]	NCT02441517	ClinicalTrials.gov: NCT02441517. A Study of Enzalutamide Re-treatment in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel and/or Cabazitaxel Treatment [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441517. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0359]	NCT02453009	ClinicalTrials.gov: NCT02453009. Addition of Enzalutamide to First Line Docetaxel for Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453009. [Zugriff: 01.04.2021]. 2015.	Population
[0360]	NCT02456571	ClinicalTrials.gov: NCT02456571. CTC Immune Checkpoint [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456571. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0361]	NCT02478125	ClinicalTrials.gov: NCT02478125. Pilot Study of Mobilization and Treatment of Disseminated Tumor Cells in Men With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478125. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0362]	NCT02485691	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485691. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0363]	NCT02491411	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 [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491411. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0364]	NCT02494713	ClinicalTrials.gov: NCT02494713. Hormonal Therapy and Chemotherapy Followed by Prostatectomy in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494713. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0365]	NCT02494921	ClinicalTrials.gov: NCT02494921. LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0366]	NCT02512185	ClinicalTrials.gov: NCT02512185. Towards Optimal Prescription of Chemotherapy in Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512185. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0367]	NCT02516670	ClinicalTrials.gov: NCT02516670. Docetaxel With or Without Ascorbic Acid in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516670. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0368]	NCT02560051	ClinicalTrials.gov: NCT02560051. Hormone Therapy Plus Chemotherapy as Initial Treatment for Local Failures or Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560051. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0369]	NCT02560337	ClinicalTrials.gov: NCT02560337. Cabazitaxel in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After Failure of Standard Therapy [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560337. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0370]	NCT02565901	ClinicalTrials.gov: NCT02565901. Sirolimus, Docetaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565901. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0371]	NCT02598895	ClinicalTrials.gov: NCT02598895. Docetaxel and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer Containing Inactivated Genes in the BRCA ½ Pathway [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02598895. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0372]	NCT02621190	ClinicalTrials.gov: NCT02621190. Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive CTCs [online]. Stand: 08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621190. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0373]	NCT02649855	ClinicalTrials.gov: NCT02649855. Docetaxel and PROSTVAC for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649855. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Intervention
[0374]	NCT02685267	ClinicalTrials.gov: NCT02685267. Docetaxel/Prednisone Versus Docetaxel/Prednisone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685267. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0375]	NCT02716974	ClinicalTrials.gov: NCT02716974. A Study of Definitive Therapy to Treat Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716974. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0376]	NCT02729103	ClinicalTrials.gov: NCT02729103. Treatment Patterns in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729103. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0377]	NCT02730975	ClinicalTrials.gov: NCT02730975. Pharmacokinetic Food-effect Study of Abiraterone Acetate (AA) in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730975. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0378]	NCT02740985	ClinicalTrials.gov: NCT02740985. A Phase 1 Clinical Study of AZD4635 in Patients With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740985. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0379]	NCT02776436	ClinicalTrials.gov: NCT02776436. Reducing Dexamethasone Around Docetaxel Infusion [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776436. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0380]	NCT02785627	ClinicalTrials.gov: NCT02785627. Assessment of Bone Loss in Men Receiving Treatment for Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02785627. [Zugriff: 01.04.2021]. 2016.	Studientyp
[0381]	NCT02793219	ClinicalTrials.gov: NCT02793219. Provenge Followed by Docetaxel in Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793219. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0382]	NCT02793765	ClinicalTrials.gov: NCT02793765. Docetaxel Followed by Provenge in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793765. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0383]	NCT02799602	ClinicalTrials.gov: NCT02799602. ODM-201 in Addition to Standard ADT and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799602. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0384]	NCT02826772	ClinicalTrials.gov: NCT02826772. Safety, Tolerability, and PK of GT0918 (Proxalutamide) in Subjects With Metastatic Castrate Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826772. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0385]	NCT02853097	ClinicalTrials.gov: NCT02853097. Cell-Free DNA and RNA in Blood fromMetastatic Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853097. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0386]	NCT02861573	ClinicalTrials.gov: NCT02861573. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MK-3475-365/KEYNOTE-365) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861573. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0387]	NCT02913196	ClinicalTrials.gov: NCT02913196. Phase I Trial of Apalutamide Plus Abiraterone Acetate, Docetaxel, and Prednisone in Patients With mCRPC [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913196. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0388]	NCT02961257	ClinicalTrials.gov: NCT02961257. Trial Evaluating the Safety of 2 Schedules of Cabazitaxel in Elderly Men With mCRPC Previously Treated With a Docetaxel [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961257. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0389]	NCT02975934	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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975934. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0390]	NCT02985021	ClinicalTrials.gov: NCT02985021. Docetaxel and Carboplatin for Patients With mCRPC and DNA-Repair Deficiencies [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985021. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0391]	NCT02985957	ClinicalTrials.gov: NCT02985957. Study of Nivolumab Plus Ipilimumab, Ipilimumab or Cabazitaxel in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985957. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0392]	NCT02995330	ClinicalTrials.gov: NCT02995330. Sex-Mismatched Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02995330. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0393]	NCT03024216	ClinicalTrials.gov: NCT03024216. Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024216. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0394]	NCT03043807	ClinicalTrials.gov: NCT03043807. A Study of Definitive Therapy to Treat Prostate Cancer After Prostatectomy [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043807. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0395]	NCT03043989	ClinicalTrials.gov: NCT03043989. Cohorts of Docetaxel or Cabazitaxel in Combination With the Potent CYP3A4 Inhibitor, Clarithromycin [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043989. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0396]	NCT03050866	ClinicalTrials.gov: NCT03050866. Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive Circulating Tumor Cells (CTCs) [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050866. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0397]	NCT03061643	ClinicalTrials.gov: NCT03061643. An Open Label Phase II Study of Biweekly Docetaxel Plus Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Previously-Untreated, Metastatic, Prostatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061643. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0398]	NCT03066154	ClinicalTrials.gov: NCT03066154. Oral Docetaxel (ModraDoc/r) in Combination With Hormonal Treatment and Radiation Therapy in High-risk Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03066154. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp
[0399]	NCT03069937	ClinicalTrials.gov: NCT03069937. Phase II Study of Docetaxel Before Degarelix in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069937. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0400]	NCT03070886	ClinicalTrials.gov: NCT03070886. Antiandrogen Therapy and Radiation Therapy With or Without Docetaxel in Treating Patients With Prostate Cancer That Has Been Removed by Surgery [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070886. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0401]	NCT03072238	ClinicalTrials.gov: NCT03072238. Ipatasertib Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone, Relative to Placebo Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone in Adult Male Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072238. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0402]	NCT03075735	ClinicalTrials.gov: NCT03075735. Prospective Multicentre Cohort Study PROREPAIR-B (mCRPC) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075735. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0403]	NCT03076372	ClinicalTrials.gov: NCT03076372. A Study Evaluating MM-310 in Patients With Solid Tumors [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076372. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Studientyp
[0404]	NCT03093272	ClinicalTrials.gov: NCT03093272. A Study of Docetaxel + ARN-509 in Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0405]	NCT03101046	ClinicalTrials.gov: NCT03101046. Treatment of Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Patients According to Circulating Tumor Cells Kinetic [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101046. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0406]	NCT03102606	ClinicalTrials.gov: NCT03102606. Plinabulin vs. Pegfilgrastim in Patients With Solid Tumors Receiving Docetaxel Myelosuppressive Chemotherapy Phase 3 [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102606. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0407]	NCT03119857	ClinicalTrials.gov: NCT03119857. Early Rising PSA Endocrine Treatment Versus Chemo-endocrine Therapy- SPCG14 [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03119857. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0408]	NCT03136640	ClinicalTrials.gov: NCT03136640. ModraDoc006/r in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136640. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0409]	NCT03170960	ClinicalTrials.gov: NCT03170960. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0410]	NCT03218826	ClinicalTrials.gov: NCT03218826. PI3Kbeta Inhibitor AZD8186 and Docetaxel in Treating Patients Advanced Solid Tumors With PTEN or PIK3CB Mutations That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218826. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0411]	NCT03223597	ClinicalTrials.gov: NCT03223597. Registry of Treatment Outcomes of Symptomatic Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Treated With Radium-223 [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223597. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0412]	NCT03223727	ClinicalTrials.gov: NCT03223727. Treatment Outcomes in a Non-study Population of Symptomatic mCRPC Patients Treated With Radium-223 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223727. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0413]	NCT03230734	ClinicalTrials.gov: NCT03230734. Sequencing of Radium-223 and Docetaxel in Symptomatic Bone-only Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230734. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0414]	NCT03246347	ClinicalTrials.gov: NCT03246347. A Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel, and Enzalutamide for Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246347. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0415]	NCT03248570	ClinicalTrials.gov: NCT03248570. Pembrolizumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) With or Without DNA Damage Repair Defects [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248570. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0416]	NCT03258320	ClinicalTrials.gov: NCT03258320. A Randomised Trial of Cabazitaxel, Docetaxel, Mitoxantrone or Satraplatin (CDMS) Plus Surgery for Prostate Cancer Patients Without Metastasis [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258320. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0417]	NCT03295565	ClinicalTrials.gov: NCT03295565. Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk mCRPC Previously Treated With Docetaxel [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295565. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0418]	NCT03311555	ClinicalTrials.gov: NCT03311555. A Salvage Trial of AR Inhibition With ADT and Apalutamide With Radiation Therapy Followed by Docetaxel in Men With PSA Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (STARTAR) [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0419]	NCT03317392	ClinicalTrials.gov: NCT03317392. Olaparib and Radium Ra 223 Dichloride in Treating Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Spread to the Bone [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317392. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0420]	NCT03327662	ClinicalTrials.gov: NCT03327662. Utilising CTC Counts to Optimize Systemic Therapy of Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327662. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0421]	NCT03328364	ClinicalTrials.gov: NCT03328364. A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328364. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0422]	NCT03338790	ClinicalTrials.gov: NCT03338790. An Investigational Immunotherapy Study of Nivolumab in Combination With Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338790. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0423]	NCT03343977	ClinicalTrials.gov: NCT03343977. Toxicity & Pharmacokinetics of 2 & 3-weekly Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343977. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Vergleichs-therapie
[0424]	NCT03356444	ClinicalTrials.gov: NCT03356444. Docetaxel Versus Abiraterone as First-line Treatment in mCRPC Patients With Intraductal Carcinoma of the Prostate [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356444. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0425]	NCT03356912	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: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356912. [Zugriff: 01.04.2021]. 2017.	Population
[0426]	NCT03358563	ClinicalTrials.gov: NCT03358563. Pilot Trial of Chemohormonal Therapy Followed by Prostatectomy in High Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358563. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0427]	NCT03419234	ClinicalTrials.gov: NCT03419234. Abiraterone Acetate and Antiandrogen Therapy With or Without Cabazitaxel and Prednisone in Treating Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419234. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0428]	NCT03419442	ClinicalTrials.gov: NCT03419442. Multi-academic Center Study of Xofigo Patients [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419442. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0429]	NCT03432780	ClinicalTrials.gov: NCT03432780. Radiation-hormone and Docetaxel VS Radiation-hormone in Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432780. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0430]	NCT03434158	ClinicalTrials.gov: NCT03434158. Olaparib Maintenance in Patients With MCRPC After Docetaxel Treatment Reaching Partial or Stable Response (IMANOL) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434158. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0431]	NCT03442556	ClinicalTrials.gov: NCT03442556. Docetaxel, Carboplatin, and Rucaparib Camsylate in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer With Homologous Recombination DNA Repair Deficiency [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03442556. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0432]	NCT03449719	ClinicalTrials.gov: NCT03449719. Phase II Randomized Trial of Radiation Therapy in Oligometastatic mCRPC Prostate Cancer (ARTO) [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449719. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0433]	NCT03456843	ClinicalTrials.gov: NCT03456843. Therapeutic Effect of Cytoreductive Radical Prostatectomy in Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456843. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Vergleichs-therapie
[0434]	NCT03501173	ClinicalTrials.gov: NCT03501173. A Study of Participants With Advanced Prostate Cancer in Canada [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501173. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0435]	NCT03517969	ClinicalTrials.gov: NCT03517969. M6620 and Carboplatin With or Without Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517969. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0436]	NCT03532217	ClinicalTrials.gov: NCT03532217. Neoantigen DNA Vaccine in Combination With Nivolumab/Ipilimumab and PROSTVAC in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532217. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0437]	NCT03556904	ClinicalTrials.gov: NCT03556904. FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE) [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556904. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0438]	NCT03574571	ClinicalTrials.gov: NCT03574571. A Study to Test Radium-223 With Docetaxel in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574571. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0439]	NCT03582475	ClinicalTrials.gov: NCT03582475. Pembrolizumab With Combination Chemotherapy in Treating Participants With Locally Advanced or Metastatic Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium or Prostate [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582475. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0440]	NCT03641560	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641560. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0441]	NCT03643107	ClinicalTrials.gov: NCT03643107. Irofulven in AR-targeted and Docetaxel-Pretreated mCRPC Patients With Drug Response Predictor (DRP®) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643107. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0442]	NCT03655886	ClinicalTrials.gov: NCT03655886. Cytoreductive Prostatectomy Versus Cytoreductive Prostate Irradiation as a Local Treatment Option for Metastatic Prostate Cancer: a Multicentric Feasibility Trial [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655886. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Intervention
[0443]	NCT03678025	ClinicalTrials.gov: NCT03678025. Standard Systemic Therapy With or Without Definitive Treatment in Treating Participants With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678025. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Vergleichs-therapie
[0444]	NCT03693612	ClinicalTrials.gov: NCT03693612. GSK3359609 Plus Tremelimumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693612. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0445]	NCT03696186	ClinicalTrials.gov: NCT03696186. Selective Treatment According to Molecular Subtype of Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696186. [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.	Population
[0446]	NCT03700099	ClinicalTrials.gov: NCT03700099. Biomarker Analysis of Castration-resistant Prostate Cancer Undergoing Treatment With Docetaxel Followed by Enzalutamide [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700099. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0447]	NCT03737370	ClinicalTrials.gov: NCT03737370. Fractionated Docetaxel and Radium 223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737370. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0448]	NCT03761225	ClinicalTrials.gov: NCT03761225. Masitinib Plus Docetaxel in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761225. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0449]	NCT03763253	ClinicalTrials.gov: NCT03763253. Additional Treatments to the Local Tumour for Metastatic Prostate Cancer: Assessment of Novel Treatment Algorithms [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763253. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention
[0450]	NCT03764540	ClinicalTrials.gov: NCT03764540. Docetaxel Versus Cabazitaxel Post Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764540. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0451]	NCT03799601	ClinicalTrials.gov: NCT03799601. Docetaxel Combined With Carboplatin Plus Anlotinib as First Line Treatment in NSCLC [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799601. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0452]	NCT03816904	ClinicalTrials.gov: NCT03816904. Involvement of SK3 Calcium Channel in Taxane Neuropathy [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816904. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[0453]	NCT03827473	ClinicalTrials.gov: NCT03827473. Docetaxel or Abiraterone Acetate With ADT in Treating Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827473. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Vergleichs-therapie
[0454]	NCT03834506	ClinicalTrials.gov: NCT03834506. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-3475-921/KEYNOTE-921) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834506. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0455]	NCT03837353	ClinicalTrials.gov: NCT03837353. A Parallel Arm Phase 1b/2a Study of DKN-01 as Monotherapy or in Combination With Docetaxel for the Treatment of Advanced Prostate Cancer With Elevated DKK1 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837353. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0456]	NCT03851640	ClinicalTrials.gov: NCT03851640. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of HC-1119 Soft Capsules in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851640. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0457]	NCT03879122	ClinicalTrials.gov: NCT03879122. A Trial of Immunotherapy Strategies in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879122. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Vergleichs-therapie
[0458]	NCT03903835	ClinicalTrials.gov: NCT03903835. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903835. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0459]	NCT03927391	ClinicalTrials.gov: NCT03927391. Effect of a Reduced Dose Enzalutamide in Frail (m)CRPC Patients on Cognitive Side Effects [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927391. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0460]	NCT03939689	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939689. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0461]	NCT03951831	ClinicalTrials.gov: NCT03951831. REGN2810 Followed by Chemoimmunotherapy for Newly Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951831. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0462]	NCT04015622	ClinicalTrials.gov: NCT04015622. PROstate Cancer TReatment Optimization Via Analysis of Circulating Tumour DNA [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015622. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0463]	NCT04028388	ClinicalTrials.gov: NCT04028388. ModraDoc006/r vs Docetaxel IV in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028388. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Population
[0464]	NCT04034095	ClinicalTrials.gov: NCT04034095. A Registry Study to Observe Clinical Outcomes of Participants With High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer in Japan [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034095. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0465]	NCT04060394	ClinicalTrials.gov: NCT04060394. Dose-Escalation and Efficacy Study of LAE001/Prednisone Plus Afuresertib Patients With m-CRPC [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060394. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0466]	NCT04066335	ClinicalTrials.gov: NCT04066335. Study to Evaluate the Safety of Nanoxel M Inj [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066335. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0467]	NCT04067713	ClinicalTrials.gov: NCT04067713. Plasma Analysis for Response Assessment and to DIrect the manaGement of Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04067713. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0468]	NCT04100018	ClinicalTrials.gov: NCT04100018. A Study of Nivolumab or Placebo in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100018. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0469]	NCT04102124	ClinicalTrials.gov: NCT04102124. A Study of SHR3680 in Combination With SHR3162 in the Treatment of mCRPC [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102124. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0470]	NCT04113005	ClinicalTrials.gov: NCT04113005. Safety and Tolerability Analysis of Combining Desmopressin With Docetaxel for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113005. [Zugriff: 01.04.2021]. 2019.	Studientyp
[0471]	NCT04115007	ClinicalTrials.gov: NCT04115007. Prostate-cancer Treatment Using Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases Ablation in Hormone-sensitive Patients [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115007. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Intervention
[0472]	NCT04126070	ClinicalTrials.gov: NCT04126070. Nivolumab + Docetaxel + ADT in mHSPC Patients With DDRD or Inflamed Tumors [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04126070. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0473]	NCT04139772	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: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139772. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0474]	NCT04220398	ClinicalTrials.gov: NCT04220398. Neoadjuvant Chemo-hormonal Therapy Combined With Radical Prostatectomy for Locally Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04220398. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0475]	NCT04256993	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 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256993. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0476]	NCT04266249	ClinicalTrials.gov: NCT04266249. CompassHER2-pCR: Decreasing Chemotherapy for Breast Cancer Patients After Pre-surgery Chemo and Targeted Therapy [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04266249. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0477]	NCT04267887	ClinicalTrials.gov: NCT04267887. Advanced ChemoHormonal Therapy for Treatment Naive Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267887. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0478]	NCT04306900	ClinicalTrials.gov: NCT04306900. TTX-030 in Combination With Immunotherapy and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Cancers [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306900. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0479]	NCT04310007	ClinicalTrials.gov: NCT04310007. Testing the Addition of the Pill Chemotherapy, Cabozantinib, to the Standard Immune Therapy Nivolumab Compared to Standard Chemotherapy for Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04310007. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0480]	NCT04337580	ClinicalTrials.gov: NCT04337580. Fatty Acid Synthase Inhibition in Castration Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337580. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0481]	NCT04343885	ClinicalTrials.gov: NCT04343885. In Men With Metastatic Prostate Cancer, What is the Safety and Benefit of Lutetium-177 PSMA Radionuclide Treatment in Addition to Chemotherapy [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04343885. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention
[0482]	NCT04345900	ClinicalTrials.gov: NCT04345900. Plinabulin vs. Pegfilgrastim in Patients With Solid Tumors Receiving Docetaxel Myelosuppressive Chemotherapy Phase 2 [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04345900. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0483]	NCT04381832	ClinicalTrials.gov: NCT04381832. Adenosine Receptor Antagonist Combination Therapy for Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381832. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0484]	NCT04399876	ClinicalTrials.gov: NCT04399876. Pilot Study of an Implantable Microdevice for Evaluating Drug Responses in Situ in Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399876. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0485]	NCT04404140	ClinicalTrials.gov: NCT04404140. A Study Evaluating The Safety, Efficacy and Pharmacokinetics Of Ipatasertib In Combination With Atezolizumab And Docetaxel In Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404140. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0486]	NCT04486937	ClinicalTrials.gov: NCT04486937. SC10914 Monotherapy for the mCRPC With g/s BRCA Mutation [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04486937. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0487]	NCT04495179	ClinicalTrials.gov: NCT04495179. A Study of AZD4635 With Durvalumab and With Cabazitaxel and Durvalumab in Patients With mCRPC [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495179. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0488]	NCT04533958	ClinicalTrials.gov: NCT04533958. Evaluation of Hypnosis in Virtual Reality on the Anxiety of Patients With Metastatic Prostate Cancer Over Chemotherapy [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533958. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Intervention
[0489]	NCT04545632	ClinicalTrials.gov: NCT04545632. Docetaxel Ethanol-induced Symptoms; The Incidence and Risk Forecating Factor [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545632. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0490]	NCT04586543	ClinicalTrials.gov: NCT04586543. Clinical Trial of Selegiline Plus Docetaxel for the Treatment of Metastatic, Castrate-resistant Prostate Adenocarcinoma [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586543. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0491]	NCT04590976	ClinicalTrials.gov: NCT04590976. Metastatic Prostate Cancer Men‘s Attitudes Towards Treatment of the Local Tumour and Metastasis Evaluative Research [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04590976. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0492]	NCT04603833	ClinicalTrials.gov: NCT04603833. A Study of SHR3680 in Combination With Docetaxel in the Treatment of mCRPC [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04603833. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0493]	NCT04629781	ClinicalTrials.gov: NCT04629781. Open-label Dose Escalation Phase 1b Trial of a New Micellar Docetaxel Compound in Patients With mCRPC [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629781. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[0494]	NCT04633252	ClinicalTrials.gov: NCT04633252. Bintrafusp Alfa (M7824) and M9241 in Combination With Docetaxel in Adults With Metastatic Castration Sensitive and Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633252. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0495]	NCT04662996	ClinicalTrials.gov: NCT04662996. Search for Predictive Factors of Resistance to Treatment for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer by Studying the Expression of microRNAs [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662996. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0496]	NCT04663997	ClinicalTrials.gov: NCT04663997. 177 LuPSMA-617 vs Docetaxel in Metastatic Castration Resistant and PSMA-Positive Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04663997. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Population
[0497]	NCT04676607	ClinicalTrials.gov: NCT04676607. SHR7390 in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04676607. [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.	Studientyp
[0498]	NCT04787744	ClinicalTrials.gov: NCT04787744. Veterans Affairs Seamless Phase II/III Randomized Trial of STAndard Systemic theRapy With or Without PET-directed Local Therapy for OligoRecurrenT Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04787744. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Intervention
[0499]	NCT04800146	ClinicalTrials.gov: NCT04800146. A Study on the Immune-response to COVID-19 Vaccination in Cancer Patients - the IOSI-COVID-19-001 Study [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800146. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Studientyp
[0500]	NCT04812366	ClinicalTrials.gov: NCT04812366. Genomic Biomarker-Selected Umbrella Neoadjuvant Study for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04812366. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population
[0501]	NCT04822961	ClinicalTrials.gov: NCT04822961. Senaparib in mCRPC Patients With Homologous Recombination Repair Gene Alterations After Docetaxel Treatment [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04822961. [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0502]	ACTRN12605000316606	ICTRP: ACTRN12605000316606. A Phase II study of Paclitaxel and Vinorelbine (PaclVin) in Hormone-refractory metastatic prostate cancer: Double Tubulin Targeting. The outcome measured is PSA response [online]. Stand: 01.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000316606 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12605000316606.aspx). 2020.	Studientyp
[0503]	ACTRN12606000372583	ICTRP: ACTRN12606000372583. A feasibility and efficacy study, evaluating the prostate specific antigen (PSA) response, of taxotere/prednisone in combination with thalidomide in hormone refractory prostate cancer [online]. Stand: 01.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000372583 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12606000372583.aspx). 2020.	Studientyp
[0504]	ACTRN12607000082404	ICTRP: ACTRN12607000082404. A pilot study to evaluate the feasibility, safety and tolerability of neoadjuvant triple therapy with zoledronic acid, docetaxel, and luteinising hormone-releasing hormone (LH-RH) analogue for men with high-risk prostate cancer to be treated by radical prostatectomy [online]. Stand: 01.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000082404 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12607000082404.aspx). 2020.	Studientyp
[0505]	ACTRN12616000983404	ICTRP: ACTRN12616000983404. An Open-label, Pilot Pharmacokinetic Study to Determine the Bioavailability, Safety, and Tolerability of a Single Dose of Oradoxel in Metastatic Prostate Cancer Patients Treated With Intravenous Docetaxel [online]. Stand: 10.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000983404 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12616000983404.aspx). 2020.	Studientyp
[0506]	ACTRN12617000965303	ICTRP: ACTRN12617000965303. Effect of Statins on a Prognostic Plasma Lipid Signature in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000965303 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12617000965303.aspx). 2020.	Studientyp
[0507]	ACTRN12620000463976	ICTRP: ACTRN12620000463976. A prospective, open-label, multi-centre, registry-based randomised clinical trial comparing the cognitive impact of standard-of-care treatments in men aged 75 years or older that have metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000463976 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://anzctr.org.au/ACTRN12620000463976.aspx). 2020.	Population
[0508]	ChiCTR-IPC-14005453	ICTRP: ChiCTR-IPC-14005453. A Randomized, Open-label, Phase II Trial of Neoadjuvant Docetaxel Combined with Goserelin for Very High-risk Locally Advanced Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy [online]. Stand: 04.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPC-14005453 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=9814). 2017.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0509]	ChiCTR-IPR-15005994	ICTRP: ChiCTR-IPR-15005994. An open randomized controlled phase III study of hormonal therapy with or without docetaxel in treating patients with high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15005994 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=10457). 2017.	Vollpublikation nicht verfügbar
[0510]	ChiCTR1800016445	ICTRP: ChiCTR1800016445. Adjuvant chemotherapy combine with androgen suppression therapy for high risk prostate cancer patients post-prostatectomy [online]. Stand: 12.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016445 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=27281). 2019.	Studientyp
[0511]	ChiCTR1900021648	ICTRP: ChiCTR1900021648. A phase II study for albumin- bound paclitaxel versus mitoxantrone in second-line rescue chemotherapy of metastatic castrated resistant prostate cancer (mCRPC) [online]. Stand: 03.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021648 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=36082). 2019.	Population
[0512]	ChiCTR2000033662	ICTRP: ChiCTR2000033662. Prospective, one-arm, phase II clinical study of neoadjuvant platinum chemotherapy in locally advanced prostate cancer with DNA damage repair defects [online]. Stand: 06.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033662 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=54839). 2020.	Studientyp
[0513]	CTRI/2009/091/000193	ICTRP: CTRI/2009/091/000193. A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 10 mg ZD4054 in Combination with Docetaxel in comparison with Docetaxel in Patients with Metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000193 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=448). 2021.	Population
[0514]	CTRI/2010/091/001122	ICTRP: CTRI/2010/091/001122. Phase 1 safety, tolerability, and pharmacokinetic study of Docetaxel nano-dispersion: A randomized, open label, dose ranging, active controlled, comparative, parallel groups, and multi-centric study [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001122 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1930). 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0515]	CTRI/2015/10/006260	ICTRP: CTRI/2015/10/006260. A prospective, multicenter, randomized, double blind, placebocontrolled, 2-parallel groups, phase 3 study to compare the efficacy and safety of AB1010 in combination with docetaxel to placebo in combination with docetaxel in first line metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/10/006260 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=12197). 2021.	Population
[0516]	CTRI/2018/05/013553	ICTRP: CTRI/2018/05/013553. A prospective open label, randomized, multi-centre, parallel design, controlled study to evaluate the efficacy and safety of DNANOPAURONA herbal formulation prepared using green nanotechnology to treating castration resistant prostate cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013553 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25427). 2021.	Population
[0517]	DRKS00003069	ICTRP: DRKS00003069. Non-interventional study for recording the treatment and the influence on the treatment-specific quality of life with patients with hormone-refractory prostate cancer under a Docetaxel (Eurotere®) containing chemotherapy. - ProQoLTere [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003069 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00003069). 2021.	Studientyp
[0518]	DRKS00003880	ICTRP: DRKS00003880. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating DN-101 in Combination With Docetaxel in Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) (ASCENT-2) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003880 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00003880). 2021.	Population
[0519]	DRKS00003887	ICTRP: DRKS00003887. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Docetaxel and Prednisone With or Without Lenalidomide in Subjects With Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) - Mainsail [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003887 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00003887). 2021.	Population
[0520]	DRKS00003891	ICTRP: DRKS00003891. A Randomized Phase 3 Study Comparing Standard First-Line Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination With Custirsen (OGX-011) in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer - SYNERGY [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003891 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00003891). 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0521]	DRKS00004065	ICTRP: DRKS00004065. A Phase I Study of ZD4054 (Zibotentan) in Combination With Docetaxel in 2 Parts, an Open-Label, Non-Randomized, Dose-Finding Part and a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Dose Expansion Part, in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004065 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00004065). 2021.	Studientyp
[0522]	DRKS00004130	ICTRP: DRKS00004130. A Randomized Phase 2 Study of LY2181308 in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel in Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004130 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00004130). 2021.	Population
[0523]	DRKS00004144	ICTRP: DRKS00004144. A Phase II, Double-blind, Placebo-controlled, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of Docetaxel (Taxotere)/Prednisolone/ZD6474 vs Docetaxel/Prednisolone/Placebo in Patients With Hormone Refractory Prostrate Cancer (HRPC) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004144 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00004144). 2021.	Population
[0524]	DRKS00005403	ICTRP: DRKS00005403. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Phase 2 Study With and Without Enzastaurin in Combination With Docetaxel and Prednisone, Followed By Enzastaurin Maintenance as First-Line Treatment in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005403 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00005403). 2021.	Population
[0525]	DRKS00005404	ICTRP: DRKS00005404. A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 10 mg ZD4054 (Zibotentan) in Combination With Docetaxel in Comparison With Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer - ENTHUSE M1C [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005404 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00005404). 2021.	Population
[0526]	DRKS00006380	ICTRP: DRKS00006380. A Randomized, Double Blind, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of DCVAC/PCa Versus Placebo in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Eligible for 1st Line Chemotherapy - VIABLE [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006380 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00006380). 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0527]	DRKS00006504	ICTRP: DRKS00006504. Randomized, Open Label, Multi-Center Study Comparing Cabazitaxel at 25 mg/m2 and at 20 mg/m² in Combination With Prednisone Every 3 Weeks to Docetaxel in Combination With Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Not Pretreated With Chemotherapy - FIRSTANA [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006504 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00006504). 2021.	Population
[0528]	DRKS00008812	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008812 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00008812). 2021.	Population
[0529]	DRKS00009652	ICTRP: DRKS00009652. A Phase III Randomized, Open-Label Study of Docetaxel in Combination With CG1940 and CG8711 Versus Docetaxel and Prednisone in Taxane-Naïve Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer With Pain [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009652 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00009652). 2021.	Population
[0530]	DRKS00009660	ICTRP: DRKS00009660. A Phase III Randomized, Open-Label Study of CG1940 and CG8711 Versus Docetaxel and Prednisone in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer Who Are Chemotherapy-Naïve [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009660 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://www.drks.de/DRKS00009660). 2021.	Population
[0531]	EUCTR2004-001984-22	ICTRP: EUCTR2004-001984-22. Essai randomisé de phase III comparant l'association traitement hormonal + docétaxel au traitement hormonal seul dans les cancers de la prostate métastatiques - PROMETE [online]. Stand: 10.2014. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001984-22-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001984-22). 2014.	Intervention
[0532]	EUCTR2004-002094-23	ICTRP: EUCTR2004-002094-23. Randomized phase II trial of Docetaxel (Taxotere) and Oblimersen vs Taxotere alone in patients with HRPC [online]. Stand: 05.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002094-23-HU [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002094-23). 2012.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0533]	EUCTR2004-002203-32	ICTRP: EUCTR2004-002203-32. A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase III Trial Comparing Immediate Adjuvant Hormonal Therapy (ELIGARD®- leuprolide acetate) in Combination with TAXOTERE® (docetaxel) Administered Every Three Weeks Versus Hormonal Therapy Alone Versus Deferred Therapy Followed by the Same Therapeutic Options in Patients with Prostate Cancer at High Risk of Relapse After Radical Prostatectomy [online]. Stand: 02.2014. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002203-32-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002203-32). 2014.	Population
[0534]	EUCTR2004-002295-41	ICTRP: EUCTR2004-002295-41. A randomised phase II/III study of Docetaxel plus Prednisolone vs. Docetaxel plus Prednisolone plus Zoledronic acid vs. Docetaxel plus Prednisolone plus Strontium-89 vs. Docetaxel plus Prednisolone plus Zoledronic Acid plus Strontium-89 in Hormone Refractory Prostate Cancer metastatic to bone. - TRAPEZE: phase II/III efficacy and safety clinical trial in Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002295-41-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002295-41). 2019.	Population
[0535]	EUCTR2004-003495-11	ICTRP: EUCTR2004-003495-11. PHASE III STUDY OF CHEMOHORMONAL THERAPY WITH TO DIFFERENT MODALITIES CONCOMITANT OR ALTERNATE VERSUS HORMONAL THERAPY ALONE IN ADVANCED PROSTATE CANCER PATIENTS [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003495-11-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003495-11). 2012.	Vollpubli-kation nicht verfügbar
[0536]	EUCTR2004-003885-14	ICTRP: EUCTR2004-003885-14. Multidisciplinar, multicenter, randomized phase III clinical trial comparing taxotere plus estramustine phosphate plus prednisone, versus taxotere prednisone, in advanced prostate carcinoma patients with biochemical relapse during androgen ablation [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003885-14-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003885-14). 2012.	Intervention
[0537]	EUCTR2004-004295-37	ICTRP: EUCTR2004-004295-37. A phase III trial comparing docetaxel every third week to biweekly docetaxel monotherapy in metastatic hormone refractory prostate cancer patients. - PROSTY [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004295-37-SE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004295-37). 2012.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0538]	EUCTR2004-004874-96	ICTRP: EUCTR2004-004874-96. Protocol: HL/IDP/PTS/001 Tumour Profiling In An Open-Labelled, 2-Arm Study Investigating The Tolerability And Efficacy Of Taxotere In Patients With High Risk Prostate Cancer - GenTax [online]. Stand: 06.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004874-96-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004874-96). 2019.	Vollpublikation nicht verfügbar
[0539]	EUCTR2005-001602-76	ICTRP: EUCTR2005-001602-76. Phase III clinical trial comparing treatments of hormone-refractory prostate cancer (HRPC) with Docetaxel: continuous treatment vs. intermittent repetition of treatment after progression [online]. Stand: 12.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001602-76-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001602-76). 2012.	Population
[0540]	EUCTR2005-002027-13	ICTRP: EUCTR2005-002027-13. A phase I/II study of docetaxel plus prednisolone plus diethylstilbestrol plus aspirin in androgen-independent prostate cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002027-13-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002027-13). 2019.	Studientyp
[0541]	EUCTR2005-002355-40	ICTRP: EUCTR2005-002355-40. An open randomized phase III trial of six cycles of docetaxel versus surveillance after radical prostatectomy in prostate cancer patients with high grade pT3 or margin positive pT2 - AdPro [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002355-40-SE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002355-40). 2012.	Population
[0542]	EUCTR2005-002717-21	ICTRP: EUCTR2005-002717-21. A PHASE 2, RANDOMIZED, NON-COMPARATIVE, TWO-ARM OPEN LABEL, MULTIPLE-CENTER STUDY OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH DOCETAXEL/PREDNISONE IN CHEMOTHERAPY- NAÏVE (ARM A) AND DOCETAXEL/PREDNISONE REFRACTORY (ARM B) PATIENTS WITH HORMONE INSENSITIVE PROSTATE CANCER [online]. Stand: 11.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002717-21-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002717-21). 2019.	Population
[0543]	EUCTR2005-002738-36	ICTRP: EUCTR2005-002738-36. A Phase III Randomized, Open-Label Study of CG1940 and CG8711 Versus Docetaxel and Prednisone in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer who are Chemotherapy-Naïve [online]. Stand: 07.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002738-36-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002738-36). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0544]	EUCTR2005-003275-20	ICTRP: EUCTR2005-003275-20. A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Docetaxel in Combination with CG1940 and CG8711 versus Docetaxel and Prednisone in Taxane-Naïve Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer With Pain [online]. Stand: 07.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003275-20-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003275-20). 2020.	Population
[0545]	EUCTR2005-003593-16	ICTRP: EUCTR2005-003593-16. A phase II, double-blind, placebo-controleed, randomised study to assess the efficacy and safety of docetaxel (Taxotere)/ prednisolone/ ZD6474 vs. docetaxel/ prednisolone/ placebo in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003593-16-SE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003593-16). 2012.	Population
[0546]	EUCTR2005-004378-25	ICTRP: EUCTR2005-004378-25. A randomized, double-blinded, multicentric phase II trial to optimize the treatment of the hormon refractory prostatic carcinoma in patients without preceding chemotherapy with Sorafenib + Docetaxel + Prednison vs. Placebo + Docetaxel + Prednison [online]. Stand: 05.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004378-25-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004378-25). 2012.	Population
[0547]	EUCTR2006-001657-94	ICTRP: EUCTR2006-001657-94. Randomized adjuvant phase III trial of six cycles of docetaxel+hormonal treatment versus hormonal treatment in patients with intermediate or high-risk prostate cancer treated with radical radiotherapy [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001657-94-FI [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001657-94). 2012.	Population
[0548]	EUCTR2006-001702-88	ICTRP: EUCTR2006-001702-88. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating DN-101 in Combination with Docetaxel in Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) (ASCENT-2) - ASCENT-2 [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001702-88-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001702-88). 2012.	Population
[0549]	EUCTR2006-001822-23	ICTRP: EUCTR2006-001822-23. A Randomized Multicenter Phase II Trial of Patupilone (EPO906) plus Prednisone versus Docetaxel (Taxotere?) plus Prednisone in Patients with Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001822-23-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001822-23). 2015.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0550]	EUCTR2006-003585-34	ICTRP: EUCTR2006-003585-34. WEEKLY DOCETAXEL COMBINED WITH DAILY ORAL LOW DOSES OF PREDNISONE AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CARCINOMA A PHASE I/II STUDY - METRONOMIC [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003585-34-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003585-34). 2012.	Studientyp
[0551]	EUCTR2006-004478-29	ICTRP: EUCTR2006-004478-29. DOCETAXEL AND PREDNISON IN ASSOCIATION WITH METRONOMIC THERAPY WITH CICLOPHOSPHAMIDE AND CELECOXIN IN HORMONE-REFRACTORY PROSTATIC CANCER PATIENTS : PHASE II CLINICAL TRIAL WITH PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOGENETIC EVALUATIONS - PROMET 2 [online]. Stand: 02.2014. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004478-29-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004478-29). 2014.	Studientyp
[0552]	EUCTR2006-004756-20	ICTRP: EUCTR2006-004756-20. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Aflibercept Versus Placebo Administered Every 3 Weeks in Patients Treated with Docetaxel / Prednisone for Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer - VENICE [online]. Stand: 07.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004756-20-FR [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004756-20). 2012.	Population
[0553]	EUCTR2006-005364-65	ICTRP: EUCTR2006-005364-65. Intermittent Treatment with Taxotere and Prednisone in patients with asymptomatic, hormone-refractory prostate cancer: A Multicenter Phase II Trial [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005364-65-AT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005364-65). 2012.	Studientyp
[0554]	EUCTR2006-005728-17	ICTRP: EUCTR2006-005728-17. Hormone-refractory Prostate cancer first Line Intermittent Taxotere and Estramustine. [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005728-17-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005728-17). 2012.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0555]	EUCTR2007-000323-17	ICTRP: EUCTR2007-000323-17. A Randomized, Open Label, Multicenter, Phase III, 2-Arm Study of Androgen Deprivation with Leuprolide, +/- Docetaxel for Clinically Asymptomatic Prostate Cancer Subjects with a Rising PSA Following Definitive Local Therapy [online]. Stand: 08.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000323-17-FI [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000323-17). 2012.	Population
[0556]	EUCTR2007-001318-18	ICTRP: EUCTR2007-001318-18. PHASE II STUDY OF BAY 43-9006, DOCETAXEL AND PREDNISONE IN METASTATIC PROSTATE CANCER [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001318-18-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001318-18). 2012.	Studientyp
[0557]	EUCTR2007-002541-21	ICTRP: EUCTR2007-002541-21. Etude de tolérance d‘une association d‘un aliment diététique destiné à une fin médicale spéciale caractérisé par une faible teneur en polyamines et une chimiothérapie par docetaxel chez des patients atteints d‘un cancer de prostate métastatique en échappement hormonal. - 2URO1 [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002541-21-FR [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002541-21). 2012.	Population
[0558]	EUCTR2007-002909-49	ICTRP: EUCTR2007-002909-49. Neoadjuvant chemotherapy in patients affected by prostatic cancer locally advanced (non metastatic. Phase II study [online]. Stand: 09.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002909-49-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002909-49). 2012.	Studientyp
[0559]	EUCTR2007-003228-39	ICTRP: EUCTR2007-003228-39. A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 10 mg ZD4054 in Combination with Docetaxel in Comparison with Docetaxel in Patients with Metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2013. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003228-39-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003228-39). 2013.	Population
[0560]	EUCTR2007-003705-27	ICTRP: EUCTR2007-003705-27. RANDOMIZED, CONTROLLED BIOMARKER STUDY EVALUATING THE ANTI-ANGIOGENIC ACTIVITY OF SUNITINIB IN HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER PATIENTS TREATED BY DOCETAXEL [online]. Stand: 11.2013. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003705-27-AT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003705-27). 2013.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0561]	EUCTR2007-004335-39	ICTRP: EUCTR2007-004335-39. A randomized phase II trial of docetaxel plus carboplatin versus docetaxel in hormone refractory prostate cancer patients who have progressed after response to prior docetaxel chemotherapy: RECARDO STUDY - RECARDO [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004335-39-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004335-39). 2012.	Population
[0562]	EUCTR2008-000701-11	ICTRP: EUCTR2008-000701-11. A Randomized Double-Blind Phase 3 Trial Comparing Docetaxel Combined with Dasatinib to Docetaxel Combined with Placebo in Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000701-11-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000701-11). 2016.	Population
[0563]	EUCTR2008-001632-13	ICTRP: EUCTR2008-001632-13. Continuous vs intermittent weekly docetaxel in the elderly patient with advanced and hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001632-13-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001632-13). 2012.	Population
[0564]	EUCTR2008-002838-30	ICTRP: EUCTR2008-002838-30. Phase II, randomized, multicentric study of docetaxel and zoledronic acid versus zoledronic acid in patient with prostate cancer and bone metastase treated with LHRH [online]. Stand: 04.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002838-30-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002838-30). 2012.	Intervention
[0565]	EUCTR2008-003138-33	ICTRP: EUCTR2008-003138-33. A Randomized, Open Label, Phase III, Multicenter, 2-Arm Study of Androgen deprivation +/- Taxotere? (Docetaxel) for Non metastatic Prostate Cancer Patients with a Rising PSA. - PSA-ERECT [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003138-33-FI [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003138-33). 2012.	Population
[0566]	EUCTR2008-003525-16	ICTRP: EUCTR2008-003525-16. Neoadjuvant chemotherapy with weekly docetaxel followed from concomitant docetaxel-RT in patients with high risk locally advanced prostate cancer - docrtpc [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003525-16-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003525-16). 2012.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0567]	EUCTR2008-004451-30	ICTRP: EUCTR2008-004451-30. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study with and without Enzastaurin in Combination with Docetaxel and Prednisone, Followed by Enzastaurin Maintenance as First-Line Treatment in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 12.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004451-30-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004451-30). 2012.	Population
[0568]	EUCTR2008-004628-21	ICTRP: EUCTR2008-004628-21. A multicenter phase III randomized study of 153Sm-EDTMP and Docetaxel + Prednisone versus Docetaxel + Prednisone in Taxane-naive patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. - SAMDOCET [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004628-21-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004628-21). 2012.	Population
[0569]	EUCTR2008-007969-23	ICTRP: EUCTR2008-007969-23. A PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF DOCETAXEL AND PREDNISONE WITH OR WITHOUT LENALIDOMIDE IN SUBJECTS WITH CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 01.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007969-23-BE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007969-23). 2017.	Population
[0570]	EUCTR2009-011423-31	ICTRP: EUCTR2009-011423-31. Essai pilote de phase II évaluant l'association Taxotère® plus curcumine en première ligne de traitement des cancers de la prostate métastatiques hormono-résistants - PROTAXY [online]. Stand: 01.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011423-31-FR [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011423-31). 2015.	Studientyp
[0571]	EUCTR2009-014491-21	ICTRP: EUCTR2009-014491-21. Neoadjuvant docetaxel prior to radical prostatectomy for high risk localised prostate cancer. Evaluation of biological and functional imaging surrogates of therapy efficacy. - CANCAP01 [online]. Stand: 06.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014491-21-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014491-21). 2019.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0572]	EUCTR2009-017092-24	ICTRP: EUCTR2009-017092-24. Etude de phase II randomisée d'évaluation de la faisabilité d'une chimiothérapie par docetaxel prednisone sur un mode hebdomadaire ou toutes les 3 semaines dans une population de patients âgés (+75ans) «vulnérables » ou « fragiles », définis selon les critères de la SIOG, porteurs d'un adénocarcinome de prostate métastatique réfractaire à la castration et progressif [online]. Stand: 03.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017092-24-FR [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017092-24). 2012.	Population
[0573]	EUCTR2009-017596-26	ICTRP: EUCTR2009-017596-26. Terapia di II linea con Docetaxel + Lanreotide in pazienti con carcinoma prostatico metastatico ormonorefrattario e in progressione in corso di chemioterapia di I linea con Docetaxel. Studio di fase II. - RESTORE [online]. Stand: 09.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017596-26-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017596-26). 2012.	Studientyp
[0574]	EUCTR2009-018044-18	ICTRP: EUCTR2009-018044-18. A randomised phase II study of repeated Rhenium-188 HEDP combined with Docetaxel versus Docetaxel alone in castration resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone' - Rhenium-188 HEDP combined with Docetaxel in prostat cancer metastatic to bone [online]. Stand: 03.2014. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018044-18-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018044-18). 2014.	Population
[0575]	EUCTR2010-019004-24	ICTRP: EUCTR2010-019004-24. ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY WITHDRAWAL VERSUS MAINTENANCE AND INTERMITTENT DOCETAXEL THERAPY VERSUS CONTINUOUS ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER RESISTANT TO CHEMICAL CASTRATION - PON-PC-02 [online]. Stand: 04.2012. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019004-24-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019004-24). 2012.	Population
[0576]	EUCTR2010-019139-36	ICTRP: EUCTR2010-019139-36. RTaxot: Docetaxel-based concurrent chemo-hormono-radiation in high and very high-risk prostate cancer patients: a phase II multicenter trial - RTaxot [online]. Stand: 03.2014. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019139-36-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019139-36). 2014.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0577]	EUCTR2010-020802-13	ICTRP: EUCTR2010-020802-13. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Pain Palliation Benefit of Adding Custirsen to a Taxane for Second-line Chemotherapy in Men with Castrate Resistant Prostate Cancer - The prostate cancer Saturn study [online]. Stand: 11.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020802-13-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020802-13). 2019.	Population
[0578]	EUCTR2010-021011-16	ICTRP: EUCTR2010-021011-16. A Randomized Phase 3 Study Comparing Standard First-Line Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination with Custirsen (OGX-011) in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer - SYNERGY [online]. Stand: 02.2013. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021011-16-HU [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021011-16). 2013.	Population
[0579]	EUCTR2010-021447-41	ICTRP: EUCTR2010-021447-41. SAPROCAN: Saracatinib (AZD0530) and docetaxel in metastatic, castrate-refractory prostate cancer: a phase I/randomised phase II study by the UK NCRI Prostate Clinical Studies Group - SAPROCAN: Saracatinib and docetaxel in met, cast-ref prostate cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021447-41-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021447-41). 2019.	Population
[0580]	EUCTR2010-022064-12	ICTRP: EUCTR2010-022064-12. Randomized, Open Label, Multi-Center Study comparing Cabazitaxel at 25 mg/m2 and at 20 mg/m² in Combination with Prednisone Every 3 Weeks to Docetaxel in Combination with Prednisone in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer not Pretreated with Chemotherapy - FIRSTANA [online]. Stand: 09.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022064-12-SE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022064-12). 2018.	Population
[0581]	EUCTR2010-022239-12	ICTRP: EUCTR2010-022239-12. 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: 12.2013. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022239-12-HU [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022239-12). 2013.	Population
[0582]	EUCTR2011-001602-10	ICTRP: EUCTR2011-001602-10. Dendritic cell vaccination in combination with Docetaxel for patients with prostata cancer - a randomized phase II trial [online]. Stand: 04.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001602-10-DK [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001602-10). 2016.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0583]	EUCTR2011-004735-32	ICTRP: EUCTR2011-004735-32. Randomized, open-label, parallel-group, multi-centre phase II clinical trial with active cellular immunotherapy DCVAC/PCa in patients with castrate-resistant prostate cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004735-32-CZ [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004735-32). 2017.	Population
[0584]	EUCTR2011-005168-14	ICTRP: EUCTR2011-005168-14. Lean Body Mass as a determinant of docetaxel pharmacokinetics and toxicity (LEANDOC) - LEANDOC [online]. Stand: 09.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005168-14-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005168-14). 2016.	Studientyp
[0585]	EUCTR2012-003835-40	ICTRP: EUCTR2012-003835-40. A multicentre, phase II randomised controlled trial evaluating cabazitaxel versus docetaxel re-challenge for the treatment of metastatic Castrate Refractory Prostate Cancer, previously treated with docetaxel at inception of primary hormone therapy - Cabazitaxel versus docetaxel re-challenge for mCRPC (CANTATA) [online]. Stand: 07.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003835-40-GB [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003835-40). 2020.	Population
[0586]	EUCTR2013-003811-23	ICTRP: EUCTR2013-003811-23. Abirateriona acetate maintenance in combination with docetaxel after disease progression to abiraterona acetate in metastatic castration resistant prostate cancer. Randomized phase II study. - ABIDO [online]. Stand: 01.2014. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003811-23-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003811-23). 2014.	Population
[0587]	EUCTR2013-004711-50	ICTRP: EUCTR2013-004711-50. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide in [online]. Stand: 08.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004711-50-CZ [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004711-50). 2016.	Population
[0588]	EUCTR2014-000175-43	ICTRP: EUCTR2014-000175-43. CHemotherapy plus Enzalutamide In first line therapy for castration Resistant prOstate caNcer [online]. Stand: 03.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000175-43-IT [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000175-43). 2015.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0589]	EUCTR2016-001269-10	ICTRP: EUCTR2016-001269-10. A pharmacokinetic study of Docetaxel and Prednisone in men with metastatic castration-resistant or hormone-sensitive prostate cancer [online]. Stand: 05.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001269-10-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001269-10). 2018.	Vergleichs-therapie
[0590]	EUCTR2016-005056-13	ICTRP: EUCTR2016-005056-13. M17DOC: Multicenter safety, feasibility and pharmacokinetic phase I trial of ModraDoc006/r in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer - ModraDoc006/r in CRPC [online]. Stand: 04.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005056-13-NL [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005056-13). 2017.	Studientyp
[0591]	EUCTR2017-001626-17	ICTRP: EUCTR2017-001626-17. 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: 12.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001626-17-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001626-17). 2019.	Studientyp
[0592]	EUCTR2017-001626-17	ICTRP: EUCTR2017-001626-17. 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: 02.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001626-17-ES [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001626-17). 2018.	Studientyp
[0593]	EUCTR2018-002350-78	ICTRP: EUCTR2018-002350-78. ProBio : An outcome-adaptive and randomized multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC) [online]. Stand: 11.2018. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002350-78-SE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78). 2018.	Population
[0594]	EUCTR2019-000582-21	ICTRP: EUCTR2019-000582-21. A multicentre Phase IIb trial to evaluate the efficacy and tolerability of ModraDoc006/r in subjects with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC), suitable for treatment with a taxane [online]. Stand: 11.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000582-21-CZ [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000582-21). 2019.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0595]	EUCTR2019-000582-21	ICTRP: EUCTR2019-000582-21. A multicentre Phase IIb trial to evaluate the efficacy and tolerability of ModraDoc006/r in subjects with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC), suitable for treatment with a taxane [online]. Stand: 10.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000582-21-DE [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000582-21). 2020.	Population
[0596]	EUCTR2019-000582-21	ICTRP: EUCTR2019-000582-21. A multicentre Phase IIb trial to evaluate the efficacy and tolerability of ModraDoc006/r in subjects with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC), suitable for treatment with a taxane [online]. Stand: 06.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000582-21-HU [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000582-21). 2019.	Population
[0597]	EUCTR2019-004259-35	ICTRP: EUCTR2019-004259-35. Ebastine in combination with docetaxel as a treatment for castration-resistant metastatic prostate cancer [online]. Stand: 07.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004259-35-DK [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004259-35). 2020.	Population
[0598]	ISRCTN16465571	ICTRP: ISRCTN16465571. A multicentre, phase II randomised controlled trial evaluating cabazitaxel versus docetaxel rechallenge for the treatment of metastatic castrate refractory prostate cancer, previously treated with docetaxel at inception of primary hormone therapy [online]. Stand: 07.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16465571 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://isrctn.com/ISRCTN16465571). 2019.	Population
[0599]	ISRCTN82499869	ICTRP: ISRCTN82499869. CTC-STOP: Utilising Circulating Tumour Cell (CTC) Counts to Optimize Systemic Therapy of Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN82499869 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://isrctn.com/ISRCTN82499869). 2020.	Population
[0600]	JPRN-jRCTs021180009	ICTRP: JPRN-jRCTs021180009. Neoadjuvant docetaxel in patients with high-risk prostate cancer - NAC in HRPC [online]. Stand: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021180009 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs021180009). 2020.	Studientyp
[0601]	JPRN-jRCTs021180021	ICTRP: JPRN-jRCTs021180021. Upfront abiraterone and docetaxel in patients with high-risk metastatic hormone naive prostate cancer - UFAD in mHNPC [online]. Stand: 02.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021180021 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs021180021). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0602]	JPRN-jRCTs061180057	ICTRP: JPRN-jRCTs061180057. Investigation of neoadjuvant chemohormonal therapy before robot-assisted radical prostatectomy for the patients with high-risk prostate cancer. - Neoadjuvant chemohormonal therapy for high-risk prostate cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180057 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs061180057). 2020.	Studientyp
[0603]	JPRN-UMIN000002298	ICTRP: JPRN-UMIN000002298. Randomized phaze II clinical trial of intermittent docetaxel plus prednisone for the treatment of hormone-refractory prostate cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002298 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002748). 2019.	Population
[0604]	JPRN-UMIN000004072	ICTRP: JPRN-UMIN000004072. Early induction of docetaxel for castration resistance prostate cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004072 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000004646). 2019.	Studientyp
[0605]	JPRN-UMIN000004096	ICTRP: JPRN-UMIN000004096. A study to evaluate efficacy and safety of docetaxel combined with dexamethasone in patients with hormone refractory prostate cancer; JMTO PCa10-01 [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004096 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000004896). 2019.	Studientyp
[0606]	JPRN-UMIN000006120	ICTRP: JPRN-UMIN000006120. A randomised clinical trial of docetaxel and estrogen in patients with castration resistant prostate cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006120 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007222). 2019.	Population
[0607]	JPRN-UMIN000007044	ICTRP: JPRN-UMIN000007044. evaluation of intermittent docetaxel chemotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007044 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008305). 2019.	Studientyp
[0608]	JPRN-UMIN000011028	ICTRP: JPRN-UMIN000011028. Phase II, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with a mixed 20 peptides vaccine in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011028 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012911). 2019.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0609]	JPRN-UMIN000019325	ICTRP: JPRN-UMIN000019325. Enzalutamide treatment sensitivity recovery effect of docetaxel treatment after relapse of enzalutamide treatment for castration-resistant prostate cancer patients - ESRED study [online]. Stand: 11.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019325 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000022345). 2020.	Studientyp
[0610]	JPRN-UMIN000021079	ICTRP: JPRN-UMIN000021079. Efficacy of early docetaxel administration in patients with high-risk metastatic prostate cancer: a prospective multicenter study [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021079 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024314). 2019.	Studientyp
[0611]	JPRN-UMIN000023145	ICTRP: JPRN-UMIN000023145. Examination of the effectiveness and safety of multidisciplinary therapy with docetaxel for high-risk prostate cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023145 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026682). 2019.	Studientyp
[0612]	JPRN-UMIN000034906	ICTRP: JPRN-UMIN000034906. Investigation of neoadjuvant chemohormonal therapy before robot-assisted radical prostatectomy for the patients with high-risk prostate cancer. - Neoadjuvant chemohormonal therapy for high-risk prostate cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034906 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039646). 2019.	Studientyp
[0613]	JPRN-UMIN000035375	ICTRP: JPRN-UMIN000035375. Early conversion to cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035375 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040303). 2019.	Population
[0614]	JPRN-UMIN000037761	ICTRP: JPRN-UMIN000037761. Exploratory clinical study on the prevention effect of Docetaxel-induced peripheral neuropathy by compression therapy using surgical gloves and lower limb stockings - Glove stocking study for Decetaxel -induced peripheral neuropathy [online]. Stand: 09.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037761 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043064). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0615]	NCT00002775	ICTRP: NCT00002775. PHASE I/II STUDY OF DOCETAXEL (TAXOTERE) AND ESTRAMUSTINE COMBINATION CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002775 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002775). 2015.	Intervention
[0616]	NCT00003084	ICTRP: NCT00003084. A Randomized Phase II Trial of Taxol/VP-16/Estramustine vs. Ketoconazole/Doxorubicin/Vinblastine/Estramustine in Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003084 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003084). 2015.	Studientyp
[0617]	NCT00003103	ICTRP: NCT00003103. A Phase I/IIA Dose-Escalating Trial of BCL-2 Antisense (G3139) Treatment for Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer or Other Advanced Solid Tumor Malignancies [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003103 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003103). 2015.	Population
[0618]	NCT00003394	ICTRP: NCT00003394. Phase I/II Study of Weekly Intravenous Estramustine Phosphate in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003394 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003394). 2015.	Intervention
[0619]	NCT00003614	ICTRP: NCT00003614. Phase II Study of Weekly Paclitaxel by 1-HR Infusion Plus Estramustine in Metastatic Hormone-Refractory Prostate Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003614 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003614). 2015.	Population
[0620]	NCT00003622	ICTRP: NCT00003622. Phase II Study of Vinorelbine With Paclitaxel in the Treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003622 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003622). 2017.	Studientyp
[0621]	NCT00003633	ICTRP: NCT00003633. Treatment of Prostate Cancer by Induction of Alternate Cell Death Pathways: A Phase I Trial of Docetaxel, Estramustine, Mitoxantrone and Prednisone [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003633 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003633). 2015.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0622]	NCT00003717	ICTRP: NCT00003717. A Phase II Trial of Weekly Paclitaxel Plus Oral Estramustine in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003717 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003717). 2015.	Population
[0623]	NCT00003781	ICTRP: NCT00003781. Phase II Study of Weekly Docetaxel (Taxotere) in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003781 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003781). 2017.	Population
[0624]	NCT00003915	ICTRP: NCT00003915. Docetaxel, Estramustine and Short Term Androgen Withdrawal for Patients With a Rising PSA After Definitive Local Treatment [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003915 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003915). 2017.	Studientyp
[0625]	NCT00004001	ICTRP: NCT00004001. Docetaxel and Estramustine Versus Mitoxantrone and Prednisone for Advanced, Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004001 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004001). 2015.	Population
[0626]	NCT00004054	ICTRP: NCT00004054. A Phase III Protocol of Androgen Suppression (AS) and Radiation Therapy (RT) vs AS and RT Followed by Chemotherapy With Paclitaxel, Estramustine, and Etoposide (TEE) for Localized, High-Risk, Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004054 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00004054). 2020.	Population
[0627]	NCT00005028	ICTRP: NCT00005028. Phase II Study of Weekly Paclitaxel and Bryostatin-1 in Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005028 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005028). 2020.	Studientyp
[0628]	NCT00005048	ICTRP: NCT00005048. Safety and Efficacy of One Hour Weekly Taxol Infusion and Estramustine in Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005048 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005048). 2015.	Population
[0629]	NCT00005096	ICTRP: NCT00005096. Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy in Patients With High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005096 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005096). 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0630]	NCT00005627	ICTRP: NCT00005627. A Phase I Study of Estramustine, Taxotere and Carboplatin (ETP) in Patients With Horomone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005627 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005627). 2015.	Population
[0631]	NCT00005810	ICTRP: NCT00005810. A Phase II Study of Estramustine, Docetaxel, and Carboplatin With G-CSF Support in Men With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005810 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005810). 2016.	Studientyp
[0632]	NCT00005847	ICTRP: NCT00005847. A Randomized Phase II Trial of Mitoxantrone, Estramustine and Navelbine or 13-cis Retinoic Acid, Interferon and Paclitaxel in Patients With Metatstatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005847 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005847). 2015.	Population
[0633]	NCT00005857	ICTRP: NCT00005857. Randomized Phase II Trial of Herceptin (NSC 688097) and Weekly Docetaxel (NSC 628503) in Androgen-Independent (Horomone Refractory) Adenocarcinoma of the Prostate (CaP) [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005857 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005857). 2015.	Population
[0634]	NCT00005960	ICTRP: NCT00005960. A Phase II Study of Doxorubicin and Cyclophosphamide With Sequential Docetaxel in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005960 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005960). 2015.	Population
[0635]	NCT00009750	ICTRP: NCT00009750. Combined Modality Radioimmunotherapy For Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer With Two Cycles Of Escalating Dose 90Y-DOTA-Peptide-m170 And Fixed, Low Dose Paclitaxel With Blood Stem Cell Support And Cyclosporin For HAMA Suppression [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00009750 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00009750). 2015.	Population
[0636]	NCT00014352	ICTRP: NCT00014352. Phase II Trial Of Sequential Estramustine/Paclitaxel Followed By Doxorubicin/Ketoconazole In Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00014352 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00014352). 2015.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0637]	NCT00014456	ICTRP: NCT00014456. A Dose-Escalation Trial Of The Combination Of Docetaxel, Gemcitabine And Filgrastim (NEUPOGEN) For The Treatment Of Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00014456 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00014456). 2015.	Studientyp
[0638]	NCT00016107	ICTRP: NCT00016107. A Phase II Study Of Estramustine, Docetaxel, And Bevacizumab (IND # 7921, NSC # 704865) In Men With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00016107 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00016107). 2015.	Studientyp
[0639]	NCT00016913	ICTRP: NCT00016913. Phase II Study Of Neo-Adjuvant Paclitaxel, Estramustine And Carboplatin (TEC) Plus Androgen Ablation Prior To Radiation Therapy In Patients With Poor Prognosis Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00016913 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00016913). 2017.	Studientyp
[0640]	NCT00017563	ICTRP: NCT00017563. Phase I/II Study of Neoadjuvant Weekly Docetaxel and Mitoxantrone Prior to Prostatectomy in Patients With High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00017563 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00017563). 2017.	Studientyp
[0641]	NCT00020046	ICTRP: NCT00020046. Phase II Randomized Study of Docetaxel With or Without Thalidomide in Patients With Androgen-Independent Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00020046 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00020046). 2015.	Population
[0642]	NCT00024167	ICTRP: NCT00024167. A Prospective Randomized Phase III, Trial Comparing Consolidation Therapy With or Without Strontium-89 Following Induction Chemotherapy in Androgen-Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00024167 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00024167). 2017.	Population
[0643]	NCT00024414	ICTRP: NCT00024414. Phase II Open-Label Study of Taxoprexin (DHA-Paclitaxel) Injection by 2-Hour Intravenous Infusion in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00024414 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00024414). 2015.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0644]	NCT00027859	ICTRP: NCT00027859. A Phase III Randomized Trial for Evaluating Second Line Hormonal Therapy (Ketoconazole/Hydrocortisone) Versus Paclitaxel/Estramustine Combination Chemotherapy on Progression Free Survival in Asymptomatic Patients With a Rising PSA After Hormonal Therapy for Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027859 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00027859). 2015.	Population
[0645]	NCT00028769	ICTRP: NCT00028769. Phase II Evaluation of Early Oral Estramustine, Oral Etoposide and Intravenous Paclitaxel in Combination With Hormone Therapy in Patients With High-Risk Metastatic Adenocarinoma of the Prostate [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028769 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00028769). 2017.	Studientyp
[0646]	NCT00030654	ICTRP: NCT00030654. A Phase III Randomized Study of Patients With High Risk, Hormone-Naive Prostate Cancer: Androgen Blockade With 4 Cycles of Immediate Chemotherapy Versus Androgen Blockade With Delayed Chemotherapy [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00030654 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00030654). 2020.	Population
[0647]	NCT00038194	ICTRP: NCT00038194. Phase I Trial of Fixed Dose STI571 (Imatinib Mesylate) With Escalating Doses of Docetaxel in Patients With Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00038194 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00038194). 2020.	Studientyp
[0648]	NCT00038246	ICTRP: NCT00038246. Phase I/II Study of Paclitaxel, Estramustine Phosphate and Thalidomide for Patients With Metastatic Androgen-Independent Prostate Carcinoma (AI-PCa) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00038246 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00038246). 2020.	Studientyp
[0649]	NCT00043576	ICTRP: NCT00043576. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Double Blind Study of Docetaxel (Taxotere) Plus DN-101 or Placebo in Androgen Independent Prostate Cancer (AIPC) [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00043576 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00043576). 2015.	Population
[0650]	NCT00045227	ICTRP: NCT00045227. A Pilot Trial of Pox Vector PSA Vaccine With Concurrent Docetaxel Versus Pox Vector Vaccine Followed by Docetaxel in Metastatic Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00045227 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00045227). 2015.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0651]	NCT00046826	ICTRP: NCT00046826. A Phase II Clinical Trial of Taxotere, Emcyt and Thalidomide (TET) for the Treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00046826 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00046826). 2015.	Population
[0652]	NCT00049257	ICTRP: NCT00049257. A Phase II Trial of Paclitaxel and Carboplatin in the Treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer (HRPC) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00049257 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00049257). 2020.	Studientyp
[0653]	NCT00050596	ICTRP: NCT00050596. A Randomized Study Comparing 4 Monthly Doses of MDX-010 (CTLA-4) as a Single Agent or Used in Combination With a Single Dose of Docetaxel in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050596 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00050596). 2015.	Population
[0654]	NCT00052845	ICTRP: NCT00052845. A Phase II Study Of Estramustine, Docetaxel, And Exisulind (IND #64733) In Men With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00052845 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00052845). 2016.	Studientyp
[0655]	NCT00055731	ICTRP: NCT00055731. Phase III Randomized Study Of Adjuvant Hormonal Therapy With And Without Docetaxel And Estramustine In Patients With Advanced Prostate Cancer Or With A High Risk Of Relapse [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00055731 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00055731). 2021.	Population
[0656]	NCT00058253	ICTRP: NCT00058253. A Phase I Study of 17-N-Allylamino-17-Demethoxy Geldanamycin (17-AAG, NSC# 330507) in Combination With Docetaxel in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00058253 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058253). 2015.	Studientyp
[0657]	NCT00059943	ICTRP: NCT00059943. Pharmacokinetics of Weekly Docetaxel in Patients Age 65 and Older With Metastatic Breast or Lung Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00059943 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00059943). 2015.	Studientyp
[0658]	NCT00069888	ICTRP: NCT00069888. A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial of Adjuvant Taxotere in Patients At High Risk of Relapse Following Prostatectomy [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00069888 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00069888). 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0659]	NCT00072930	ICTRP: NCT00072930. Phase II, Randomized, Open-Label, Two-Arm, Multicenter Study of MEDI-522, a HuMA Directed Against the Human Alpha V Beta 3 Integrin, in Combination With Docetaxel, Prednisone, and Zoledronic Acid in the Treatment of Patients With Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00072930 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00072930). 2015.	Population
[0660]	NCT00074022	ICTRP: NCT00074022. A Phase I/2 Study of GTI-2040 Combined With Docetaxel In Metastatic Or Unresectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00074022 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00074022). 2015.	Studientyp
[0661]	NCT00080678	ICTRP: NCT00080678. Randomized Double-Blind Phase II Trial of Docetaxel and Imatinib Versus Docetaxel and Placebo in Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) With Bone Metastases [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00080678 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00080678). 2015.	Population
[0662]	NCT00083005	ICTRP: NCT00083005. A Phase II Trial Combining Estramustine, Docetaxel And Thalidomide In Patients With Androgen-Independent Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00083005 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00083005). 2015.	Population
[0663]	NCT00084565	ICTRP: NCT00084565. Phase II Study of the Activity of Weekly Paclitaxel, Topotecan Plus Oral Estramustine Phosphate in Metastatic Hormone-Refractory Prostate Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00084565 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00084565). 2015.	Population
[0664]	NCT00084825	ICTRP: NCT00084825. Crossover From Docetaxel and Placebo to Docetaxel and Imatinib in Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer With Bone Metastases: Extension Trial to ID03-0008 [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00084825 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00084825). 2015.	Studientyp
[0665]	NCT00085228	ICTRP: NCT00085228. Randomized Phase II Trial of Docetaxel (Taxotere) and Oblimersen (Antisense Oligonucleotide Directed to BCL-2) Versus Taxotere Alone in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085228 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00085228). 2015.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0666]	NCT00087035	ICTRP: NCT00087035. Phase II Trial Of TAXOTERE + TARCEVA™ To Treat HRPC In Men = 65 Years Of Age [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087035 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00087035). 2020.	Studientyp
[0667]	NCT00087165	ICTRP: NCT00087165. A Phase II Study of GTI-2040 in Combination With Docetaxel and Prednisone in Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087165 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00087165). 2015.	Population
[0668]	NCT00089856	ICTRP: NCT00089856. A Phase III Randomized, Open-Label Study of CG1940 and CG8711 Versus Docetaxel and Prednisone in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer Who Are Chemotherapy-Naïve [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089856 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089856). 2015.	Population
[0669]	NCT00096304	ICTRP: NCT00096304. Phase I Trial of Epirubicin and Taxotere in Patients With Metastatic Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00096304 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00096304). 2020.	Population
[0670]	NCT00099086	ICTRP: NCT00099086. Phase I Trial of Concurrent Taxotere With Radiation Therapy and Hormonal Therapy For Clinically Localized High Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00099086 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00099086). 2021.	Studientyp
[0671]	NCT00104715	ICTRP: NCT00104715. Randomized Phase III Trial Comparing an Association of Hormonal Treatment and Docetaxel Versus the Hormonal Treatment Alone in Metastatic Prostate Cancers [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00104715 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00104715). 2021.	Intervention
[0672]	NCT00110214	ICTRP: NCT00110214. A Randomized Double-Blinded Placebo Controlled Phase III Trial Comparing Doctaxel and Prednisone With and Without Bevacizumab (IND #7921, NSC #704865) in Men With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00110214 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00110214). 2017.	Population
[0673]	NCT00115635	ICTRP: NCT00115635. A Phase I/II Study With Docetaxel and Gemcitabine in Hormonal Refractory Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00115635 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00115635). 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0674]	NCT00116142	ICTRP: NCT00116142. Docetaxel Plus 6-month Androgen Suppression and Radiation Therapy Versus 6-month Androgen Suppression and Radiation Therapy for Patients With High Risk Localized or Locally Advanced Prostate Cancer: A Randomized Controlled Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00116142 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00116142). 2020.	Population
[0675]	NCT00126230	ICTRP: NCT00126230. A Prospective Phase II Trial of Docetaxel-Samarium in Patients With Hormone-Refractory Advanced Prostate Cancer Who Achieve a Response or a Stabilization to Docetaxel-Estramustine [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00126230 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00126230). 2015.	Studientyp
[0676]	NCT00127088	ICTRP: NCT00127088. A Prospective Phase II of Peri-Operative Docetaxel + Laparoscopic Radical Prostatectomy in Patients With Localized Gleason 7 pT2a-pT2b Adenocarcinoma and a Risk of Relapse After Radical Prostatectomy [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00127088 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00127088). 2015.	Studientyp
[0677]	NCT00132301	ICTRP: NCT00132301. CSP #553 - Adjuvant Therapy in Prostate Carcinoma Treatment [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00132301 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00132301). 2020.	Population
[0678]	NCT00133224	ICTRP: NCT00133224. A Phase III Randomized, Open-Label Study of Docetaxel in Combination With CG1940 and CG8711 Versus Docetaxel and Prednisone in Taxane-Naïve Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer With Pain [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00133224 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00133224). 2015.	Population
[0679]	NCT00134056	ICTRP: NCT00134056. Phase III Study of Docetaxel and Atrasentan Versus Docetaxel and Placebo for Patients With Advanced Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00134056 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00134056). 2017.	Population
[0680]	NCT00134706	ICTRP: NCT00134706. A Phase II Study of Docetaxel Plus Carboplatin in Hormone Refractory Prostate Cancer Patients Refractory to Prior Docetaxel-based Chemotherapy [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00134706 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00134706). 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0681]	NCT00136526	ICTRP: NCT00136526. Docetaxel and Diethylstilbestrol in the Treatment of Androgen Independent Prostate Cancer: A Phase II Study [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00136526 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00136526). 2015.	Studientyp
[0682]	NCT00151047	ICTRP: NCT00151047. Evaluation of Primary Chemotherapy With Docetaxel Plus Capecitabine in Selected Patients With Newly Diagnosed Localized or Locally Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151047 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151047). 2015.	Studientyp
[0683]	NCT00151060	ICTRP: NCT00151060. Phase II Evaluation of Early Oral Estramustine, Oral Etoposide and Intravenous Paclitaxel in Patients With Hormonally Responsive Adenocarcinoma of the Prostate [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151060 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151060). 2015.	Studientyp
[0684]	NCT00151073	ICTRP: NCT00151073. An Evaluation of Estramustine, Docetaxel and Zoledronate in Patients With Hormone-Refractory Adenocarcinoma of the Prostate [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151073 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151073). 2015.	Population
[0685]	NCT00165399	ICTRP: NCT00165399. Docetaxel, Estramustine and Short Term Androgen Withdrawal for Patients With a Rising PSA After Definitive Local Treatment [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00165399 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00165399). 2020.	Studientyp
[0686]	NCT00176527	ICTRP: NCT00176527. A Phase II Trial of 13-Cis Retinoic Acid, Alpha Interferon, Taxotere, and Estramustine (R.I.T.E.) for the Treatment of Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00176527 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00176527). 2015.	Studientyp
[0687]	NCT00176631	ICTRP: NCT00176631. A Phase II Trial of Licorice Root and Docetaxel in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00176631 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00176631). 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0688]	NCT00183924	ICTRP: NCT00183924. A Phase II Pilot Study of Estramustine, Docetaxel, and Carboplatin for Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer Progressing After Mitoxantrone-Based Chemotherapy [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00183924 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00183924). 2015.	Studientyp
[0689]	NCT00183937	ICTRP: NCT00183937. A Phase II Study of Bortezomib (Velcade®, PS-341) and Docetaxel for Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00183937 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00183937). 2020.	Studientyp
[0690]	NCT00186420	ICTRP: NCT00186420. Adjuvant Taxotere in Patients With High Risk Prostate Cancer Post Prostatectomy and Radiation [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00186420 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00186420). 2015.	Studientyp
[0691]	NCT00193193	ICTRP: NCT00193193. A Randomized, Phase II Trial of Weekly Paclitaxel, Low-Dose Estramustine, and Carboplatin Administered Either Weekly or Every Four Weeks in the Treatment of Hormone Refractory Prostate Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00193193 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00193193). 2015.	Studientyp
[0692]	NCT00193232	ICTRP: NCT00193232. A Phase II Trial of Weekly Docetaxel and Bortezomib (Velcade; PS-341) in the Treatment of Patients With Advanced Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00193232 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00193232). 2015.	Studientyp
[0693]	NCT00193271	ICTRP: NCT00193271. Adjuvant Chemotherapy (Docetaxel and Estramustine Phosphate) for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00193271 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00193271). 2015.	Studientyp
[0694]	NCT00213694	ICTRP: NCT00213694. Efficacy of Docetaxel (J 15) and Celecoxib in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00213694 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00213694). 2015.	Studientyp
[0695]	NCT00215345	ICTRP: NCT00215345. A Phase II Trial of Combination Therapy With Celecoxib and Taxotere for the Treatment of Stage D3 Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00215345 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215345). 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0696]	NCT00215709	ICTRP: NCT00215709. A Pilot Study of Docetaxel on a Bi-Weekly Schedule in the Treatment of Elderly Men With Hormone-Refractory Prostate Cancer (HRPC) [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00215709 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215709). 2015.	Studientyp
[0697]	NCT00225420	ICTRP: NCT00225420. A Phase I/II Study of Concurrent Weekly Docetaxel (Taxotere®), Androgen Ablation, and Adaptive External Beam Radiotherapy for Localized High-Risk Adenocarcinoma of the Prostate [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00225420 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00225420). 2017.	Studientyp
[0698]	NCT00242918	ICTRP: NCT00242918. Phase II Trial of Neoadjuvant Docetaxel and ZD 1839 (Iressa) Followed by Radical Prostatectomy in Patients With High Risk, Locally Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00242918 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00242918). 2015.	Studientyp
[0699]	NCT00251225	ICTRP: NCT00251225. A Phase II Study of Imatinib and Docetaxel in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00251225 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00251225). 2017.	Studientyp
[0700]	NCT00255606	ICTRP: NCT00255606. A Phase III Trial Comparing Docetaxel Every Third Week to Biweekly Docetaxel Monotherapy in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer Patients - PROSTY Trial [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00255606 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00255606). 2015.	Population
[0701]	NCT00258284	ICTRP: NCT00258284. Phase II Trial of Capecitabine (Xeloda) and Weekly Docetaxel (Taxotere) in Metastatic Androgen Independent Prostate Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00258284 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00258284). 2015.	Studientyp
[0702]	NCT00258388	ICTRP: NCT00258388. A Randomized Phase II Study of OGX-011 in Combination With Docetaxel and Prednisone or Docetaxel and Prednisone Alone in Patients With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00258388 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00258388). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0703]	NCT00258765	ICTRP: NCT00258765. A Phase IIb Randomised Clinical Trial of the Tolerability, Safety and Efficacy of Adjuvant Docetaxel-Zoledronic Acid After Prostatectomy for High-risk Early Prostate Cancer (AD-ZAP) [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00258765 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00258765). 2015.	Population
[0704]	NCT00260611	ICTRP: NCT00260611. Study of Oxaliplatin and Taxotere in Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00260611 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00260611). 2015.	Studientyp
[0705]	NCT00268593	ICTRP: NCT00268593. A Randomised Phase II Study of Two Dose Schedules of PI-88 in Combination With Docetaxel in Patients With Androgen-independent Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00268593 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00268593). 2015.	Population
[0706]	NCT00273338	ICTRP: NCT00273338. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating DN-101 in Combination With Docetaxel in Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) (ASCENT-2) [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00273338 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00273338). 2015.	Population
[0707]	NCT00276549	ICTRP: NCT00276549. Phase II Trial of Gemcitabine And Docetaxel In Androgen-Independent Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00276549 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00276549). 2017.	Studientyp
[0708]	NCT00283829	ICTRP: NCT00283829. Immunotherapy With Low Dose Interleukin-2 After Cytoreductive Chemotherapy for Patients With Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer: A Phase I/II Study [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00283829 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00283829). 2015.	Studientyp
[0709]	NCT00288080	ICTRP: NCT00288080. A Phase III Protocol of Androgen Suppression (AS) and 3DCRT/IMRT Vs AS and 3DCTR/IMRT Followed by Chemotherapy With Docetaxel and Prednisone for Localized, High-Risk, Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00288080 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00288080). 2020.	Population
[0710]	NCT00288444	ICTRP: NCT00288444. Defining the Interaction of Docetaxel and Lonafarnib in Patients With Advanced Malignancies [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00288444 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00288444). 2015.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0711]	NCT00293371	ICTRP: NCT00293371. A Phase I/II Study of Docetaxel/Prednisone and PTK 787/ZK 222584 in Previously Untreated Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00293371 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00293371). 2015.	Population
[0712]	NCT00313482	ICTRP: NCT00313482. A Phase II Trial of Docetaxel/Prednisone in Combination With Sargramostim as Treatment for Hormone-refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313482 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313482). 2015.	Studientyp
[0713]	NCT00313599	ICTRP: NCT00313599. A Phase I Dose Escalation Study of a 2 Day Oral Lapatinib Chemosensitization Pulse Given Prior To Weekly Intravenous Abraxane™ in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313599 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313599). 2015.	Studientyp
[0714]	NCT00314782	ICTRP: NCT00314782. A Phase I Study of ZD4054 (Zibotentan) in Combination With Docetaxel in 2 Parts, an Open-Label, Non-Randomized, Dose-Finding Part and a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Dose Expansion Part, in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00314782 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00314782). 2015.	Population
[0715]	NCT00321646	ICTRP: NCT00321646. A Phase II Study of Neoadjuvant Bevacizumab Plus Docetaxel in High Risk Patients With Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00321646 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00321646). 2017.	Studientyp
[0716]	NCT00321698	ICTRP: NCT00321698. Phase I/II Study of Preoperative Radiation and Docetaxel Activity in High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00321698 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00321698). 2020.	Studientyp
[0717]	NCT00327288	ICTRP: NCT00327288. A Phase 1 Trial of Amplimexon® (Imexon, Inj.) Plus Taxotere® (Docetaxel) in Previously Treated Inoperable Stage III and Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Locally Advanced or Metastatic Previously Treated Breast Cancer or Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 08.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00327288 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00327288). 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0718]	NCT00327340	ICTRP: NCT00327340. Title: A Pilot Study Evaluating the Safety and Feasibility of Custirsen (OGX-011) in Combination With Second Line Chemotherapy in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00327340 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00327340). 2017.	Population
[0719]	NCT00348816	ICTRP: NCT00348816. A Phase II Study to Assess the Feasibility and Activity of Concomitant Radiation and Docetaxel Chemotherapy Followed by Docetaxel Chemotherapy in Prostate Cancer Patients With a Persistent or Rising PSA After Radical Prostatectomy [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00348816 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00348816). 2017.	Studientyp
[0720]	NCT00392938	ICTRP: NCT00392938. Positron Emission Tomography Imaging of Bone in Patients With Metastatic Prostate Cancer - A Pilot Study Evaluating Treatment Response [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00392938 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00392938). 2017.	Studientyp
[0721]	NCT00405210	ICTRP: NCT00405210. Open-label, Multicenter,PhaseI Trial in Order To Determine the Safety and Pharmacokinetics of BAY43-9006 in Combination With Docetaxel as First-line Treatment in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00405210 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00405210). 2015.	Studientyp
[0722]	NCT00411528	ICTRP: NCT00411528. A Randomized Multicenter Phase II Trial of Patupilone (EPO906) Plus Prednisone Versus Docetaxel Plus Prednisone in Patients With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411528 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00411528). 2020.	Population
[0723]	NCT00415779	ICTRP: NCT00415779. Phase I Study of the Combination of Zoledronic Acid and Docetaxel in Patients With Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415779 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00415779). 2015.	Studientyp
[0724]	NCT00416533	ICTRP: NCT00416533. A Phase II Study of Taxotere (Docetaxel) Plus Adriamycin (Doxorubicin) and Prednisone (TAP) in Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00416533 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00416533). 2017.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0725]	NCT00430183	ICTRP: NCT00430183. A Randomized Phase III Study of Neo-Adjuvant Docetaxel and Androgen Deprivation Prior to Radical Prostatectomy Versus Immediate Radical Prostatectomy in Patients With High-Risk, Clinically Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00430183 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00430183). 2020.	Population
[0726]	NCT00439270	ICTRP: NCT00439270. Phase I/II Study of Dasatinib and Docetaxel in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00439270 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00439270). 2017.	Studientyp
[0727]	NCT00448734	ICTRP: NCT00448734. A Phase ½ Study of Picoplatin and Docetaxel (With Prednisone) in Subjects With Chemotherapy-Naive Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00448734 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00448734). 2015.	Studientyp
[0728]	NCT00456989	ICTRP: NCT00456989. Phase I/II Study of Docetaxel (Taxotere) in Combination With Doxorubicin HCl Liposome Injection (Doxil) in Advanced Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00456989 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00456989). 2020.	Studientyp
[0729]	NCT00459186	ICTRP: NCT00459186. A Phase I/II Study of RAD001 With Docetaxel in the Treatment of Metastatic, Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00459186 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00459186). 2017.	Studientyp
[0730]	NCT00459810	ICTRP: NCT00459810. A Phase II Study of Paclitaxel Poliglumex (PPX) in Combination With Transdermal Estradiol for the Treatment of Androgen Independent Prostate Cancer After Docetaxel Chemotherapy [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00459810 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00459810). 2017.	Studientyp
[0731]	NCT00466440	ICTRP: NCT00466440. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Phase 2 Study With and Without Enzastaurin in Combination With Docetaxel and Prednisone, Followed By Enzastaurin Maintenance as First-Line Treatment in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466440 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00466440). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0732]	NCT00471432	ICTRP: NCT00471432. A Phase I Study of a Second Generation Clusterin Antisense Oligonucleotide (OGX-011) in Combination With Docetaxel [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00471432 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471432). 2020.	Studientyp
[0733]	NCT00480857	ICTRP: NCT00480857. Salvage Radiation Therapy and Docetaxel (Taxotere) for Biochemical Failure After Radical Prostatectomy [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00480857 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00480857). 2017.	Studientyp
[0734]	NCT00482274	ICTRP: NCT00482274. Phase II Study of the Early Use of Docetaxel in Patients With Biochemical Relapse After Primary Therapy for Prostate Cancer and an Incomplete Response to Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482274 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00482274). 2017.	Studientyp
[0735]	NCT00482807	ICTRP: NCT00482807. Phase I Study Evaluating Extended Field Intensity Modulated Radiation Therapy and Docetaxel in Patients With Prostate Cancer Associated With Pelvic Node Metastasis [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482807 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00482807). 2020.	Studientyp
[0736]	NCT00488982	ICTRP: NCT00488982. A Randomized Phase II Study of Intermittent Chemotherapy or Intermittent Chemotherapy With Maintenance GM-CSF in Patients With Previously Untreated Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00488982 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00488982). 2020.	Population
[0737]	NCT00494338	ICTRP: NCT00494338. A Phase II Trial of Docetaxel and Celecoxib in Patients With Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494338 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00494338). 2015.	Studientyp
[0738]	NCT00500110	ICTRP: NCT00500110. Neoadjuvant Hormonal Ablation, Imatinib Mesylate and Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy for High-Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00500110 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00500110). 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0739]	NCT00503984	ICTRP: NCT00503984. A Phase I/II Study of Azacitidine (Vidaza), Docetaxel and Prednisone for Patients With Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With a Taxotere Containing Regimen [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00503984 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00503984). 2017.	Studientyp
[0740]	NCT00511576	ICTRP: NCT00511576. A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Trial to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of MGCD0103 (MG-0103) in Combination With Docetaxel (Taxotere®) in Subjects With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511576 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00511576). 2015.	Studientyp
[0741]	NCT00514267	ICTRP: NCT00514267. A Phase I/II Multicenter, Open-Label Study of YM155 Plus Docetaxel in Subjects With Advanced Hormone Refractory Prostate Cancer and Other Solid Tumors [online]. Stand: 08.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514267 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00514267). 2015.	Studientyp
[0742]	NCT00514540	ICTRP: NCT00514540. Phase II Study of Carboplatin Plus Docetaxel (Taxotere) in Patients With Anaplastic Prostate Carcinoma [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514540 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00514540). 2020.	Studientyp
[0743]	NCT00525408	ICTRP: NCT00525408. Open Label, Randomized Multicentric Phase II Clinical Trial of Mycobacterium w in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525408 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00525408). 2015.	Population
[0744]	NCT00527124	ICTRP: NCT00527124. A Randomized, Phase II Trial of AZD2171, Docetaxel, and Prednisone Compared to Docetaxel and Prednisone in Patients With Metastatic, Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00527124 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00527124). 2020.	Population
[0745]	NCT00528866	ICTRP: NCT00528866. Adjuvant 3DCRT/IMRT in Combination With Androgen Suppression and Docetaxel for High Risk Prostate Cancer Patients Post-Prostatectomy: A Phase II Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528866 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00528866). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0746]	NCT00539968	ICTRP: NCT00539968. An Open-Label, Two-Part Study to Determine the Safety, Tolerability, and Activity of Lonafarnib and Docetaxel [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00539968 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00539968). 2015.	Studientyp
[0747]	NCT00541281	ICTRP: NCT00541281. Randomized Phase Ii Trial Of Weekly Docetaxel, Estramustine And Prednisone Versus Docetaxel And Prednisone In Patient With Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541281 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00541281). 2015.	Population
[0748]	NCT00559429	ICTRP: NCT00559429. Phase I Trial With a Combination of Docetaxel +153 Sm-EDTMP (Samarium 153) in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00559429 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00559429). 2015.	Studientyp
[0749]	NCT00565227	ICTRP: NCT00565227. A Phase I Study of Suberoylanilide Hydroxamic Acid (Vorinostat) (NSC 701852) in Combination With Docetaxel in Patients With Advanced and Relapsed Solid Malignancies [online]. Stand: 12.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00565227 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00565227). 2016.	Studientyp
[0750]	NCT00571675	ICTRP: NCT00571675. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase 2 Study Comparing AT-101 in Combination With Docetaxel and Prednisone Versus Docetaxel and Prednisone in Men With Chemotherapy-Naïve Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC) [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00571675 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00571675). 2015.	Population
[0751]	NCT00574769	ICTRP: NCT00574769. Phase Ib/II Evaluation of RAD001 With Docetaxel and Bevacizumab in Patients With Metastatic Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574769 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00574769). 2017.	Studientyp
[0752]	NCT00577356	ICTRP: NCT00577356. Phase II Trial of Neoadjuvant Docetaxel and CG1940/CG8711 Followed by Radical Prostatectomy in Patients With High-Risk, Clinically Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00577356 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00577356). 2017.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0753]	NCT00582582	ICTRP: NCT00582582. Phase II Evaluation of Docetaxel Randomized With Doxercalciferol or Placebo in Patients With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00582582 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00582582). 2020.	Population
[0754]	NCT00587431	ICTRP: NCT00587431. Docetaxel With Rapid Hormonal Cycling as a Treatment for Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00587431 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00587431). 2017.	Studientyp
[0755]	NCT00589420	ICTRP: NCT00589420. A Phase II Study of Sorafenib in Combination With Docetaxel in Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00589420 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00589420). 2020.	Studientyp
[0756]	NCT00598858	ICTRP: NCT00598858. Phase II Study to Determine the Effects of Neoadjuvant Docetaxel on Newly Diagnosed Intermediate and High Grade Cancer of the Prostate in Patients Who Are Scheduled for Radical Prostatectomy With Genomic Correlates of Pathological Response [online]. Stand: 01.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00598858 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00598858). 2017.	Studientyp
[0757]	NCT00617669	ICTRP: NCT00617669. A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 10 mg ZD4054 (Zibotentan) in Combination With Docetaxel in Comparison With Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00617669 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00617669). 2017.	Population
[0758]	NCT00619996	ICTRP: NCT00619996. Phase II Study of Sorafenib (Bay 43-9006) and Docetaxel in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00619996 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00619996). 2015.	Studientyp
[0759]	NCT00642018	ICTRP: NCT00642018. A Randomized Phase 2 Study of LY2181308 in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel in Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642018 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00642018). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0760]	NCT00651326	ICTRP: NCT00651326. A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel and Androgen Suppression Plus Radiation Therapy Versus Androgen Suppression Alone Plus Radiation Therapy for High-Risk Localized Adenocarcinoma of the Prostate [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00651326 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00651326). 2020.	Population
[0761]	NCT00653848	ICTRP: NCT00653848. Randomized Adjuvant Phase III Trial of Six Cycles of Docetaxel+Hormonal Treatment Versus Hormonal Treatment in Patients With Intermediate or High-risk Prostate Cancer Treated With Radical Radiotherapy [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00653848 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00653848). 2020.	Population
[0762]	NCT00658697	ICTRP: NCT00658697. A Phase II Trial of Avastin, Docetaxel and Androgen Deprivation Followed by Continued Avastin and Androgen Deprivation for Men With a Rising Prostate Specific Antigen (PSA) After Local Therapy [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00658697 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00658697). 2017.	Studientyp
[0763]	NCT00667641	ICTRP: NCT00667641. Phase I Study of Paclitaxel (Taxol) and Bortezomib (Velcade) in Patients With Refractory Solid Tumor Malignancies Involving an Activated MAPK Pathway [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00667641 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00667641). 2015.	Studientyp
[0764]	NCT00669162	ICTRP: NCT00669162. A Phase I/II Trial of Post-Prostatectomy Radiation Therapy, Hormonal Therapy and Concurrent Docetaxel for High Risk Pathologic T2-T3NO (Tumor-3, Node-0) Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00669162 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00669162). 2020.	Studientyp
[0765]	NCT00675545	ICTRP: NCT00675545. A Phase II Study of Docetaxel Plus Carboplatin in Chemonaive Hormone-Refractory Prostate Cancer (HRPC) Patients [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00675545 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00675545). 2015.	Studientyp
[0766]	NCT00714376	ICTRP: NCT00714376. Phase II Single Center Study of Docetaxel for Clinically Asymptomatic High Risk Prostate Cancer Patients With an Early Rising PSA Following Radical Prostatectomy [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00714376 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00714376). 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0767]	NCT00728663	ICTRP: NCT00728663. Docetaxel and Cetuximab in Patients With Docetaxel-resistant Hormone-refractory Prostate Cancer (HRPC). A Multicenter Phase II Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00728663 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00728663). 2020.	Studientyp
[0768]	NCT00734851	ICTRP: NCT00734851. Multimodality Therapy for Recurrent High Risk Prostate Cancer: A Phase II Study [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734851 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00734851). 2017.	Studientyp
[0769]	NCT00744497	ICTRP: NCT00744497. A Randomized Double-Blind Phase 3 Trial Comparing Docetaxel Combined With Dasatinib to Docetaxel Combined With Placebo in Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00744497 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00744497). 2017.	Population
[0770]	NCT00786682	ICTRP: NCT00786682. A Phase II Study of Docetaxel and Modulation of Autophagy With Hydroxychloroquine for Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786682 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00786682). 2017.	Studientyp
[0771]	NCT00808418	ICTRP: NCT00808418. A Phase 1 Study of Weekly Elesclomol Sodium Plus Docetaxel and Concomitant Prednisone in Subjects With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer (m-CRPC) [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00808418 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00808418). 2015.	Studientyp
[0772]	NCT00811031	ICTRP: NCT00811031. A Phase II Study of Pre-operative Docetaxel for Progressive Localized Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811031 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00811031). 2015.	Studientyp
[0773]	NCT00861471	ICTRP: NCT00861471. Phase I/II, Open Label Study of Sequential Taxotere® (Docetaxel) and Gleevec® (Imatinib Mesylate) in Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861471 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00861471). 2017.	Studientyp
[0774]	NCT00870714	ICTRP: NCT00870714. Neoadjuvant Therapy With Docetaxel and Ketoconazole in Patients With High-Risk Prostate Cancer: A Pilot Study [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870714 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00870714). 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0775]	NCT00879619	ICTRP: NCT00879619. A Pilot Phase I/II Study to Evaluate the Effects of Taxotere/Prednisone Plus Sunitinib in Chemotherapy-Naïve, Hormone Refractory Prostate Cancer Patients With Biochemical Relapse [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00879619 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00879619). 2017.	Studientyp
[0776]	NCT00916123	ICTRP: NCT00916123. A Phase I Trial of Docetaxel/Prednisone Plus Fractionated 177Lu- J591 Anti-prostate-specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody in Patients With Metastatic, Castrate-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916123 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00916123). 2020.	Studientyp
[0777]	NCT00933426	ICTRP: NCT00933426. A Modular Phase I-II Trial of Lenalidomide and Paclitaxel in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer and Lymph-Node Dominant Metastases [online]. Stand: 11.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00933426 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00933426). 2016.	Studientyp
[0778]	NCT00937417	ICTRP: NCT00937417. Phase I Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ZD6474 in Combination With Docetaxel in Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00937417 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00937417). 2017.	Studientyp
[0779]	NCT00942578	ICTRP: NCT00942578. A Phase 2 Trial of Bevacizumab, Lenalidomide, Docetaxel, and Prednisone (ART-P) for Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00942578 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00942578). 2020.	Studientyp
[0780]	NCT00996502	ICTRP: NCT00996502. A Phase I/II Study of Bevacizumab and Erlotinib in Combination With Docetaxel and Prednisone for Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00996502 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00996502). 2020.	Studientyp
[0781]	NCT01012141	ICTRP: NCT01012141. Pilot Phase II Study of Docetaxel in Combination With a Dietary Phytonutrient in First Line Treatment of Hormone Independent Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01012141 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01012141). 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0782]	NCT01076335	ICTRP: NCT01076335. Phase II Study of Neoadjuvant Hormonal Therapy Plus Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy for Men With Proven or Suspected Node-positive Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076335 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01076335). 2017.	Studientyp
[0783]	NCT01083615	ICTRP: NCT01083615. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Pain Palliation Benefit of Adding Custirsen to a Taxane for Second-Line Chemotherapy in Men With Castrate Resistance Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01083615 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01083615). 2016.	Population
[0784]	NCT01084655	ICTRP: NCT01084655. An Open-label Phase ½ Study of TAK-700 in Combination With Docetaxel and Prednisone in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01084655 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01084655). 2020.	Studientyp
[0785]	NCT01087580	ICTRP: NCT01087580. A Randomized Phase-II Pilot Trial of Docetaxel and Prednisone Versus Radiation Therapy Plus Docetaxel and Prednisone in Patients With Nonmetastatic and Oligometastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01087580 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01087580). 2017.	Population
[0786]	NCT01106352	ICTRP: NCT01106352. A Phase I/IIa Study of Safety and Efficacy of Alpharadin® With Docetaxel in Patients With Bone Metastasis From Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106352 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01106352). 2017.	Population
[0787]	NCT01145508	ICTRP: NCT01145508. Randomized Phase II Trial of Docetaxel With or Without PSA-TRICOM Vaccine in Patients With Castrate-Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01145508 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01145508). 2017.	Population
[0788]	NCT01155791	ICTRP: NCT01155791. A Phase I Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sodium Selenite in Combination With Docetaxel in Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155791 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01155791). 2017.	Studientyp
[0789]	NCT01160705	ICTRP: NCT01160705. Biomarkers of Response to Taxotere in Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160705 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01160705). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0790]	NCT01172028	ICTRP: NCT01172028. Phase I Dose Escalation Trial of Biweekly Alimta (With Vitamin Supplementation) in Combination With Taxotere in Advanced Solid Tumor Patients [online]. Stand: 12.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01172028 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01172028). 2015.	Studientyp
[0791]	NCT01188187	ICTRP: NCT01188187. A Randomized Phase 3 Study Comparing Standard First-Line Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination With Custirsen (OGX-011) in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01188187 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01188187). 2016.	Population
[0792]	NCT01188408	ICTRP: NCT01188408. A Multicenter, Open-Label, Phase II Study of LE-DT for Efficacy and Safety in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01188408 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01188408). 2020.	Studientyp
[0793]	NCT01194960	ICTRP: NCT01194960. A Randomized Phase II Study to Assess the Activity of TroVax® (MVA-5T4) Plus Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Subjects With Progressive Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194960 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01194960). 2020.	Population
[0794]	NCT01234025	ICTRP: NCT01234025. A Phase 1b/2 Study of Docetaxel and Prednisone, With or Without ISIS 183750 (an eIF4E Inhibitor), in Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01234025 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01234025). 2020.	Population
[0795]	NCT01250717	ICTRP: NCT01250717. Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy in Patients With High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250717 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01250717). 2017.	Studientyp
[0796]	NCT01253642	ICTRP: NCT01253642. A Phase II Study of MAOA Inhibitor Plus Docetaxel in Patients Receiving and Progressing on Docetaxel Therapy [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253642 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01253642). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0797]	NCT01254513	ICTRP: NCT01254513. Randomized Phase II Study Evaluating the Feasibility of a Chemotherapy With Docetaxel-Prednisone in a Weekly Schedule or Every 3 Weeks, for Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer Elderly Patients (>=75), „Vulnerable“ or „Frail“ , as Defined by the Criteria of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01254513 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01254513). 2020.	Population
[0798]	NCT01308567	ICTRP: NCT01308567. Randomized, Open Label, Multi-Center Study Comparing Cabazitaxel at 25 mg/m^2 and at 20 mg/m^2 in Combination With Prednisone Every 3 Weeks to Docetaxel in Combination With Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Not Pretreated With Chemotherapy [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01308567 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01308567). 2020.	Population
[0799]	NCT01378091	ICTRP: NCT01378091. Phase I Open-Label, Dose Escalation Study To Determine The Maximum Tolerated Dose And To Evaluate The Safety Profile of Lenalidomide (Revlimid® CC-5013) With Every Three Week Docetaxel (Taxotere®) In Subjects With Androgen Independent Prostate Cancer [online]. Stand: 05.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01378091 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01378091). 2016.	Studientyp
[0800]	NCT01385228	ICTRP: NCT01385228. Phase I Study of Docetaxel, Prednisone and Pazopanib in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Poor-Risk Factors [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01385228 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01385228). 2020.	Studientyp
[0801]	NCT01468532	ICTRP: NCT01468532. Phase I/II Trial to Establish the Safety and Preliminary Efficacy of the Combination of Docetaxel, Prednisone, and SOM 230 (Pasireotide) in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 12.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01468532 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01468532). 2016.	Studientyp
[0802]	NCT01478308	ICTRP: NCT01478308. Metformin With Standard Taxotere and Prednisone in the Treatment of Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01478308 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01478308). 2015.	Studientyp
[0803]	NCT01530295	ICTRP: NCT01530295. Biochemical Recurrence Rate of Radical Prostatectomy Combined With Neoadjuvant and Adjuvant in Patients With High Risk Locallized Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530295 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01530295). 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0804]	NCT01558492	ICTRP: NCT01558492. A Phase II Trial of Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Metastatic, Castrate-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01558492 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01558492). 2017.	Studientyp
[0805]	NCT01603420	ICTRP: NCT01603420. Phase 2/3 Study of Dose-escalated External Beam Radiation Therapy With or Without Chemotherapy for High Risk Adenocarcinoma of the Prostate [online]. Stand: 10.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01603420 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01603420). 2017.	Population
[0806]	NCT01619813	ICTRP: NCT01619813. A Randomized Phase II Study of Reolysin in Combination With Docetaxel and Prednisone or Docetaxel and Prednisone Alone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619813 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01619813). 2020.	Population
[0807]	NCT01718353	ICTRP: NCT01718353. Phase II Trial to Evaluate Benefit of Early Switch From First-Line Docetaxel/Prednisone to Cabazitaxel/Prednisone and the Opposite Sequence, Exploring Molecular Markers and Mechanisms of Taxane Resistance in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Who Have Not Received Prior Chemotherapy [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718353 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01718353). 2017.	Population
[0808]	NCT01803503	ICTRP: NCT01803503. Phase II Randomized Study of Docetaxel With or Without Low-dose, Short Course Sunitinib in the Treatment of Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 07.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01803503 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01803503). 2016.	Population
[0809]	NCT01882985	ICTRP: NCT01882985. A Phase II Study to Evaluate the Effects of Docetaxel Plus Lycopene in Castration Resistant, Chemotherapy-Naïve Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01882985 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01882985). 2020.	Studientyp
[0810]	NCT01957436	ICTRP: NCT01957436. A Prospective Randomised Phase III Study Of Androgen Deprivation Therapy With Docetaxel With Or Without Local Radiotherapy With Or Without Abiraterone Acetate And Prednisone In Patients With Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01957436 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01957436). 2020.	Vergleichs-therapie

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0811]	NCT02009449	ICTRP: NCT02009449. A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009449). 2021.	Studientyp
[0812]	NCT02036060	ICTRP: NCT02036060. Abiraterone Acetate Maintenance in Combination With Docetaxel After Disease Progression to Abiraterone Acetate in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Randomized Phase II Study [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036060 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02036060). 2020.	Population
[0813]	NCT02044354	ICTRP: NCT02044354. A Study of Patient Preference Between Cabazitaxel and Docetaxel in First-line Chemotherapy for Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044354 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02044354). 2017.	Population
[0814]	NCT02095717	ICTRP: NCT02095717. Multicenter Study Comparing Taxotere Plus Curcumin Versus Taxotere Plus Placebo Combination in First-line Treatment of Prostate Cancer Metastatic Castration Resistant (CURTAXEL) CURTAXEL [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095717 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02095717). 2020.	Population
[0815]	NCT02111577	ICTRP: NCT02111577. A Randomized, Double Blind, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of DCVAC/PCa Versus Placebo in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Eligible for 1st Line Chemotherapy [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02111577 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02111577). 2020.	Population
[0816]	NCT02182622	ICTRP: NCT02182622. Ib Dose Finding Study of LDE225 Plus Docetaxel/Prednisone in Patients With Advanced or Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Experience Disease Progression After Receiving Docetaxel [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182622 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02182622). 2020.	Studientyp
[0817]	NCT02208583	ICTRP: NCT02208583. Exploratory Study of Molecular Phenotype Changes and Personalized Treatment for Patients With Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208583 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02208583). 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0818]	NCT02366494	ICTRP: NCT02366494. Utility of Exosomal microRNAs to Predict Response to Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02366494 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02366494). 2021.	Studientyp
[0819]	NCT02376296	ICTRP: NCT02376296. Observational Study of Metastatic Prostate Cancer Subjects Receiving Docetaxel Therapy for Evaluation of Docetaxel Plasma Levels Using the MyDocetaxel Assay [online]. Stand: 11.2016. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376296 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02376296). 2016.	Studientyp
[0820]	NCT02478125	ICTRP: NCT02478125. A Pilot Study of Mobilization and Treatment of Disseminated Tumor Cells in Men With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478125 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02478125). 2020.	Studientyp
[0821]	NCT02494713	ICTRP: NCT02494713. Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy and Chemotherapy Followed by Radical Prostatectomy in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494713 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02494713). 2020.	Studientyp
[0822]	NCT02494921	ICTRP: NCT02494921. A Phase 1b/2 Study of the Oral CDK4/6 Inhibitor LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494921 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02494921). 2020.	Studientyp
[0823]	NCT02516670	ICTRP: NCT02516670. A Randomized Phase 2 Trial of Ascorbic Acid in Combination With Docetaxel in Men With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02516670 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02516670). 2020.	Population
[0824]	NCT02565901	ICTRP: NCT02565901. A Phase 1-2 Study of Sirolimus, Docetaxel and Carboplatin for Treatment of Patients With Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer: (Rapamycin Inhibition of DDSP [RID]) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565901 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02565901). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0825]	NCT02598895	ICTRP: NCT02598895. A Pilot Study of Docetaxel and Carboplatin for Treatment of Patients With Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer Containing Biallelic Inactivation of Genes in the BRCA1/2 Pathway [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02598895 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02598895). 2021.	Studientyp
[0826]	NCT02649855	ICTRP: NCT02649855. Docetaxel and Prostvac for Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02649855 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02649855). 2020.	Intervention
[0827]	NCT02685267	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685267 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02685267). 2020.	Population
[0828]	NCT02716974	ICTRP: NCT02716974. A Phase II Study of Definitive Therapy for Newly Diagnosed Men With Oligometastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716974 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716974). 2020.	Studientyp
[0829]	NCT02740985	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: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740985 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02740985). 2021.	Studientyp
[0830]	NCT02793219	ICTRP: NCT02793219. Provenge Followed by Docetaxel in Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02793219 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02793219). 2017.	Studientyp
[0831]	NCT02793765	ICTRP: NCT02793765. Docetaxel Followed by Provenge in Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02793765 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02793765). 2017.	Studientyp
[0832]	NCT02799602	ICTRP: NCT02799602. A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study of Darolutamide (ODM-201) Versus Placebo in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799602 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799602). 2021.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0833]	NCT02861573	ICTRP: NCT02861573. Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02861573 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02861573). 2021.	Studientyp
[0834]	NCT02911350	ICTRP: NCT02911350. Phase I Study of Bi-weekly Taxol and Definitive Radiation in Androgen Ablated Locally Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02911350 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02911350). 2017.	Studientyp
[0835]	NCT02913196	ICTRP: NCT02913196. A Phase I Trial of Apalutamide Plus Abiraterone Acetate, Docetaxel, and Prednisone in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913196 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913196). 2020.	Studientyp
[0836]	NCT02975934	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02975934 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02975934). 2020.	Population
[0837]	NCT02985021	ICTRP: NCT02985021. A Phase 2 Study of Docetaxel and Carboplatin for Treatment of Patients With Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer and Germline or Somatic DNA Repair Deficiency [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02985021 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02985021). 2020.	Studientyp
[0838]	NCT03043807	ICTRP: NCT03043807. A Phase II Study of Definitive Therapy for Newly Diagnosed Men With Oligometastatic Prostate Cancer After Prostatectomy [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043807 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043807). 2020.	Studientyp
[0839]	NCT03043989	ICTRP: NCT03043989. Two Independent Phase 1b Cohorts of Docetaxel or Cabazitaxel in Combination With the Potent CYP3A4 Inhibitor, Clarithromycin [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043989 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043989). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0840]	NCT03061643	ICTRP: NCT03061643. An Open Label Phase II Study of Biweekly Docetaxel Plus Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Previously-Untreated, Metastatic, Prostatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061643 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03061643). 2020.	Studientyp
[0841]	NCT03070886	ICTRP: NCT03070886. Phase II-III Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy With or Without Adjuvant Docetaxel [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070886 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070886). 2021.	Population
[0842]	NCT03093272	ICTRP: NCT03093272. A Phase 2 Study of Docetaxel Plus Apalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Post Abiraterone Acetate [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093272 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093272). 2020.	Studientyp
[0843]	NCT03101046	ICTRP: NCT03101046. Personalized Treatment of Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Patients According to Circulating Tumor Cells Kinetic During Chemotherapy: A GETUG-AFU 28 Study [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03101046 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101046). 2020.	Population
[0844]	NCT03218826	ICTRP: NCT03218826. A Phase I Study of AZD8186 in Combination With Docetaxel in Patients With PTEN Mutated or PIK3CB Mutated Advanced Solid Tumors, Potentially Amenable to Docetaxel [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03218826 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03218826). 2021.	Studientyp
[0845]	NCT03230734	ICTRP: NCT03230734. Randomized, Multicentre Phase II Trial of the Sequencing of Radium-223 and Docetaxel Plus Prednisone in Symptomatic Bone-only Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03230734 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03230734). 2020.	Population
[0846]	NCT03246347	ICTRP: NCT03246347. A Phase II Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel and Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246347 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03246347). 2020.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0847]	NCT03258320	ICTRP: NCT03258320. A Phase I Study of Neoadjuvant Chemotherapy Involving Cabazitaxel, Docetaxel, Mitoxantrone or Satraplatin (CDMS) Followed by Surgery for Patients With High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258320 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03258320). 2020.	Population
[0848]	NCT03311555	ICTRP: NCT03311555. A Salvage Trial of AR Inhibition With ADT and Apalutamide With Radiation Therapy Followed by Docetaxel in Men With PSA Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (STARTAR) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311555 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03311555). 2020.	Studientyp
[0849]	NCT03328364	ICTRP: NCT03328364. A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03328364 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03328364). 2020.	Studientyp
[0850]	NCT03338790	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338790 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03338790). 2020.	Studientyp
[0851]	NCT03343977	ICTRP: NCT03343977. A Prospective Open-label, Randomized, Two-arm Pilot Study to Investigate the Toxicity and Pharmacokinetics of 2-Weekly and 3-Weekly Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343977 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03343977). 2020.	Intervention
[0852]	NCT03356444	ICTRP: NCT03356444. The Evaluation of First-line Treatment Efficacy of Docetaxel and Abiraterone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With Intraductal Carcinoma of the Prostate and the Exploration of the Genes Related to Treatment Effect [online]. Stand: 12.2017. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356444 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03356444). 2017.	Population
[0853]	NCT03358563	ICTRP: NCT03358563. Pilot Neoadjuvant Trial of Chemohormonal Therapy Followed by Prostatectomy in Patients With High Risk or Oligometastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358563 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03358563). 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0854]	NCT03419442	ICTRP: NCT03419442. A Retrospective, Longitudinal Multi-Center Study of Radium-223 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419442 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03419442). 2020.	Studientyp
[0855]	NCT03432780	ICTRP: NCT03432780. Randomized Phase II Clinical Study of Radiation Therapy, Hormone Therapy and Chemotherapy With Docetaxel Versus Radiation Therapy and Hormone Therapy in Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer (Stage III and IV) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432780 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03432780). 2021.	Population
[0856]	NCT03442556	ICTRP: NCT03442556. PLATI-PARP: A Phase 2 Study of Induction Docetaxel and Carboplatin Followed by Maintenance Rucaparib in Treatment of Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer With Homologous Recombination DNA Repair Deficiency [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03442556 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03442556). 2020.	Studientyp
[0857]	NCT03456843	ICTRP: NCT03456843. SIMCAP (Surgery in Metastatic Carcinoma of Prostate): Phase 2.5 Multi-Institution Randomized Prospective Clinical Trial Evaluating the Impact of Cytoreductive Radical Prostatectomy Combined With Best Systemic Therapy on Oncologic and Quality of Life Outcomes in Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03456843 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03456843). 2020.	Vergleichs-therapie
[0858]	NCT03517969	ICTRP: NCT03517969. A Phase 2 Study of M6620 in Combination With Carboplatin Compared With Docetaxel in Combination With Carboplatin in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517969 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03517969). 2021.	Population
[0859]	NCT03556904	ICTRP: NCT03556904. FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE): A Phase II Randomized Trial [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556904 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03556904). 2020.	Population
[0860]	NCT03574571	ICTRP: NCT03574571. Phase III Trial of Docetaxel vs. Docetaxel and Radium-223 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574571 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03574571). 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0861]	NCT03582475	ICTRP: NCT03582475. Phase Ib Trial of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum-Based Chemotherapy in Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium and Prostate [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03582475 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03582475). 2021.	Studientyp
[0862]	NCT03678025	ICTRP: NCT03678025. Phase III Randomized Trial of Standard Systemic Therapy (SST) Versus Standard Systemic Therapy Plus Definitive Treatment (Surgery or Radiation) of the Primary Tumor in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03678025 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03678025). 2021.	Intervention
[0863]	NCT03700099	ICTRP: NCT03700099. Prospective Biomarker Analysis of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Undergoing Sequential Treatment With Docetaxel and Enzalutamide [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03700099 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03700099). 2020.	Studientyp
[0864]	NCT03737370	ICTRP: NCT03737370. A Phase I Trial of Fractionated Docetaxel and Radium 223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737370 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03737370). 2021.	Studientyp
[0865]	NCT03761225	ICTRP: NCT03761225. A Prospective, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, 2-parallel Groups, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Masitinib in Combination With Docetaxel to Placebo in Combination With Docetaxel in First Line Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761225 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03761225). 2020.	Population
[0866]	NCT03764540	ICTRP: NCT03764540. Randomized Phase II Study of Docetaxel Versus Cabazitaxel Post Abiraterone or Enzalutamide Progression [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03764540 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03764540). 2020.	Population
[0867]	NCT03827473	ICTRP: NCT03827473. ACADEMIC: A Randomized Phase II Clinical Trial of ADT Combined With Abiraterone or Docetaxel in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03827473 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03827473). 2020.	Vergleichs-therapie

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0868]	NCT03837353	ICTRP: NCT03837353. A Parallel Arm Phase 1b/2a Study of DKN-01 as Monotherapy or in Combination With Docetaxel for the Treatment of Advanced Prostate Cancer With Elevated DKK1 [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03837353 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03837353). 2021.	Studientyp
[0869]	NCT03878524	ICTRP: NCT03878524. Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878524). 2020.	Studientyp
[0870]	NCT03879122	ICTRP: NCT03879122. A Multi-arm, Multi-stage, Randomized Phase II/III Trial of Immunotherapy Strategies in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03879122 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03879122). 2020.	Vergleichs-therapie
[0871]	NCT03951831	ICTRP: NCT03951831. Phase II, Open-label, Single-center Study Evaluating Safety and Activity of Androgen Deprivation Therapy Followed by Chemoimmunotherapy for Newly Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03951831 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03951831). 2020.	Studientyp
[0872]	NCT04015622	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: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015622 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04015622). 2021.	Population
[0873]	NCT04028388	ICTRP: NCT04028388. A Multicentre Phase IIb Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerability of ModraDoc006/r in Subjects With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC), Suitable for Treatment With a Taxane [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04028388 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04028388). 2020.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0874]	NCT04060342	ICTRP: NCT04060342. A Phase ½, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 With Standard of Care or in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04060342). 2020.	Studientyp
[0875]	NCT04100018	ICTRP: NCT04100018. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab or Placebo in Combination With Docetaxel, in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04100018 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04100018). 2020.	Population
[0876]	NCT04126070	ICTRP: NCT04126070. A Phase 2 Multicohort Study of Nivolumab in Combination With Docetaxel and Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer Patients With DNA Damage Repair Defects or Inflamed Tumors [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04126070 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04126070). 2020.	Studientyp
[0877]	NCT04139772	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: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04139772 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04139772). 2020.	Population
[0878]	NCT04148885	ICTRP: NCT04148885. One-arm, Multi-center Clinical Trial of Paclitaxel (Albumin-binding) Combined With Carboplatin for Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04148885 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148885). 2020.	Studientyp
[0879]	NCT04221828	ICTRP: NCT04221828. Phase 2 Trial of NanoPac Focal Therapy for Prostate Cancer in Subjects Undergoing Radical Prostatectomy [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221828 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04221828). 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0880]	NCT04343885	ICTRP: NCT04343885. UpFrontPSMA : A Randomised Phase 2 Study of Sequential 177Lu-PSMA617 and Docetaxel Versus Docetaxel in Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04343885 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04343885). 2021.	Intervention
[0881]	NCT04586543	ICTRP: NCT04586543. A Clinical Trial of Selegiline Plus Docetaxel for the Treatment of Metastatic, Castrate-resistant Prostate Adenocarcinoma [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586543 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04586543). 2020.	Population
[0882]	NCT04603833	ICTRP: NCT04603833. A Phase II Clinical Study of SHR3680 Combined With Docetaxel in the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04603833 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04603833). 2021.	Population
[0883]	NCT04629781	ICTRP: NCT04629781. Open-label Dose Escalation Phase 1b Trial of a New Micellar Docetaxel Compound in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 12.2020. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04629781 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04629781). 2020.	Studientyp
[0884]	NCT04644068	ICTRP: NCT04644068. A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644068 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644068). 2021.	Studientyp
[0885]	NCT04663997	ICTRP: NCT04663997. A Randomized Phase II Study of 177 LuPSMA-617 vs Docetaxel in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and PSMA-Positive Disease [online]. Stand: 01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04663997 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04663997). 2021.	Population
[0886]	NTR469	ICTRP: NTR469. Randomized phase II/III study of Risedronate in combination with Docetaxel versus Docetaxel alone in patients with hormone refractory prostate cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR469 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://trialregister.nl/trial/429). 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[0887]	NTR3070	ICTRP: NTR3070. A randomized phase II trial of docetaxel plus carboplatin versus docetaxel in hormone refractory prostate cancer patients who have progressed after response to prior docetaxel chemotherapy: RECARDO STUDY [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR3070 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://trialregister.nl/trial/2923). 2021.	Population
[0888]	NTR5075	ICTRP: NTR5075. Registry of Treatment Outcomes in a non-study population of Symptomatic Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated with Radium-223 (ROTOR-registry) [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR5075 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://trialregister.nl/trial/4734). 2021.	Studientyp
[0889]	NTR6037	ICTRP: NTR6037. A pharmacokinetic study of docetaxel and prednisone in men with metastatic castration-resistant or hormone-sensitive orostate cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR6037 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://trialregister.nl/trial/5857). 2021.	Vergleichs-therapie
[0890]	NTR7398	ICTRP: NTR7398. Microdosing as a tool to individualize docetaxel dosing: development of a limited sampling model [online]. Stand: 03.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR7398 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://trialregister.nl/trial/7199). 2021.	Studientyp
[0891]	RBR-36w269	ICTRP: RBR-36w269. A Randomized Double-Blind Phase 3 Trial Comparing Docetaxel Combined with Dasatinib to Docetaxel Combined with Placebo in Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=RBR-36w269 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-36w269). 2021.	Population
[0892]	RPCEC00000248	ICTRP: RPCEC00000248. New therapeutic regimen for patients with hormone-resistant prostate cancer: Phase II-III clinical trial using the anti-inflammatory with the highest anti-tumor effect in pre-clinical trials (meclo/mefenamate) combined with standard treatment (Docetaxel) - MEFEPROST [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000248 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000248-En). 2021.	Population
[0893]	RPCEC00000291	ICTRP: RPCEC00000291. Safety and Efficacy assessment of Therapeutic Vaccine CIMAvax-EGF® in metastatic asymptomatic or mildly symptomatic Castration Resistant Prostate Cancer patients. Phase II-III Clinical Trial [online]. Stand: 02.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000291 [Zugriff: 01.04.2021] (URL des Registereintrages: https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000291-En). 2021.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0894]	EUCTR2004-001984-22	EU-CTR: 2004-001984-22. Essai randomisé de phase III comparant l'association traitement hormonal + docétaxel au traitement hormonal seul dans les cancers de la prostate métastatiques [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001984-22/BE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention
[0895]	EUCTR2004-002094-23	EU-CTR: 2004-002094-23. Randomized phase II trial of Docetaxel (Taxotere) and Oblimersen vs Taxotere alone in patients with HRPC [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002094-23/HU/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0896]	EUCTR2004-002203-32	EU-CTR: 2004-002203-32. A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase III Trial Comparing Immediate Adjuvant Hormonal Therapy (ELIGARD®- leuprolide acetate) in Combination with TAXOTERE® (docetaxel) Administered Every Three Weeks Versus Hormonal Therapy Alone Versus Deferred Therapy Followed by the Same Therapeutic Options in Patients with Prostate Cancer at High Risk of Relapse After Radical Prostatectomy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002203-32/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0897]	EUCTR2004-002295-41	EU-CTR: 2004-002295-41. A randomised phase II/III study of Docetaxel plus Prednisolone vs. Docetaxel plus Prednisolone plus Zoledronic acid vs. Docetaxel plus Prednisolone plus Strontium-89 vs. Docetaxel plus Prednisolone plus Zoledronic Acid plus Strontium-89 in Hormone Refractory Prostate Cancer metastatic to bone [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002295-41/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0898]	EUCTR2004-002353-31	EU-CTR: 2004-002353-31. A fase I/II trial with docetaxel and gemcitabine in hormone refractory prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002353-31/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0899]	EUCTR2004-003495-11	EU-CTR: 2004-003495-11. PHASE III STUDY OF CHEMOHORMONAL THERAPY WITH TO DIFFERENT MODALITIES CONCOMITANT OR ALTERNATE VERSUS HORMONAL THERAPY ALONE IN ADVANCED PROSTATE CANCER PATIENTS [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-003495-11/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Vollpublikation nicht verfügbar
[0900]	EUCTR2004-003885-14	EU-CTR: 2004-003885-14. Multidisciplinar, multicenter, randomized phase III clinical trial comparing taxotere plus estramustine phosphate plus prednisone, versus taxotere prednisone, in advanced prostate carcinoma patients with biochemical relapse during androgen ablation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-003885-14/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0901]	EUCTR2004-004295-37	EU-CTR: 2004-004295-37. A Phase III Trial Comparing Docetaxel Every Third Week to Biweekly Docetaxel Monotherapy in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004295-37/IE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0902]	EUCTR2004-004874-96	EU-CTR: 2004-004874-96. Protocol: HL/IDP/PTS/001 Tumour Profiling In An Open-Labelled, 2-Arm Study Investigating The Tolerability And Efficacy Of Taxotere In Patients With High Risk Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004874-96/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Vollpublikation nicht verfügbar
[0903]	EUCTR2005-001602-76	EU-CTR: 2005-001602-76. Phase III clinical trial comparing treatments of hormone-refractory prostate cancer (HRPC) with Docetaxel: continuous treatment vs. intermittent repetition of treatment after progression [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001602-76/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0904]	EUCTR2005-002027-13	EU-CTR: 2005-002027-13. A phase I/II study of docetaxel plus prednisolone plus diethylstilbestrol plus aspirin in androgen-independent prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-002027-13/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0905]	EUCTR2005-002355-40	EU-CTR: 2005-002355-40. An open randomized phase III trial of six cycles of docetaxel versus surveillance after radical prostatectomy in prostate cancer patients with high grade pT3 or margin positive pT2 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-002355-40/SE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0906]	EUCTR2005-002717-21	EU-CTR: 2005-002717-21. A PHASE 2, RANDOMIZED, NON-COMPARATIVE, TWO-ARM OPEN LABEL, MULTIPLE-CENTER STUDY OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH DOCETAXEL/PREDNISONE IN CHEMOTHERAPY- NAÏVE (ARM A) AND DOCETAXEL/PREDNISONE REFRACTORY (ARM B) PATIENTS WITH HORMONE INSENSITIVE PROSTATE CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-002717-21/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0907]	EUCTR2005-002738-36	EU-CTR: 2005-002738-36. A Phase III Randomized, Open-Label Study of CG1940 and CG8711 Versus Docetaxel and Prednisone in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer who are Chemotherapy-Naïve [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-002738-36/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0908]	EUCTR2005-003228-20	EU-CTR: 2005-003228-20. A PHASE II, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY OF YM155 IN SUBJECTS WITH HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER (HRPC) PREVIOUSLY TREATED WITH AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003228-20/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0909]	EUCTR2005-003275-20	EU-CTR: 2005-003275-20. A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Docetaxel in Combination with CG1940 and CG8711 versus Docetaxel and Prednisone in Taxane-Naïve Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer With Pain [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003275-20/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0910]	EUCTR2005-003593-16	EU-CTR: 2005-003593-16. A phase II, double-blind, placebo-controleed, randomised study to assess the efficacy and safety of docetaxel (Taxotere)/ prednisolone/ ZD6474 vs. docetaxel/ prednisolone/ placebo in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003593-16/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0911]	EUCTR2005-004271-37	EU-CTR: 2005-004271-37. A Phase II Multicenter, Open Label, Two-Stage Design Study Evaluating E7389 in Patients with Hormone Refractory Prostate Cancer with Advanced and/or Metastatic Disease Stratified by Prior Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004271-37/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0912]	EUCTR2005-004378-25	EU-CTR: 2005-004378-25. A randomized, double-blinded, multicentric phase II trial to optimize the treatment of the hormon refractory prostatic carcinoma in patients without preceding chemotherapy with Sorafenib + Docetaxel + Prednison vs. Placebo + Docetaxel + Prednison [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004378-25/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0913]	EUCTR2006-000426-31	EU-CTR: 2006-000426-31. STUDIO DI FASE I DELLA COMBINAZIONE FARMACOLOGICA TRA ACIDO ZOLEDRONICO E DOCETAXEL IN PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO METASTATICO ORMONO - REFRATTARIO [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000426-31/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0914]	EUCTR2006-001657-94	EU-CTR: 2006-001657-94. Randomized adjuvant phase III trial of six cycles of docetaxel+hormonal treatment versus hormonal treatment in patients with intermediate or high-risk prostate cancer treated with radical radiotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001657-94/SE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0915]	EUCTR2006-001671-38	EU-CTR: 2006-001671-38. A Phase 2 Multicenter, Open-label Study of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) in Combination with Mitoxantrone versus Mitoxantrone in Subjects with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer (HRPC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001671-38/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0916]	EUCTR2006-001702-88	EU-CTR: 2006-001702-88. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating DN-101 in Combination with Docetaxel in Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) (ASCENT-2) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001702-88/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0917]	EUCTR2006-001822-23	EU-CTR: 2006-001822-23. A Randomized Multicenter Phase II Trial of Patupilone (EPO906) plus Prednisone versus Docetaxel (Taxotere) plus Prednisone in Patients with Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001822-23/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0918]	EUCTR2006-002276-17	EU-CTR: 2006-002276-17. Phase II Study of Yondelis® in Men with Advanced Prostate Carcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002276-17/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0919]	EUCTR2006-003087-59	EU-CTR: 2006-003087-59. A Randomized, Open Label Multi-Center Study of XRP6258 At 25 mg/m2 in Combination With Prednisone Every 3 Weeks Compared To Mitoxantrone in Combination With Prednisone For The Treatment of Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With A Taxotere®-Containing Regimen [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003087-59/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0920]	EUCTR2006-003554-15	EU-CTR: 2006-003554-15. The histone deacetylase inhibitor (HDAC) valproic acid as second line treatment for hormone refractory metastatic prostate cancer. A phase II. study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003554-15/SK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0921]	EUCTR2006-003585-34	EU-CTR: 2006-003585-34. WEEKLY DOCETAXEL COMBINED WITH DAILY ORAL LOW DOSES OF PREDNISONE AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CARCINOMA A PHASE I/II STUDY [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003585-34/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0922]	EUCTR2006-004478-29	EU-CTR: 2006-004478-29. DOCETAXEL AND PREDNISON IN ASSOCIATION WITH METRONOMIC THERAPY WITH CICLOPHOSPHAMIDE AND CELECOXIN IN HORMONE-REFRACTORY PROSTATIC CANCER PATIENTS : PHASE II CLINICAL TRIAL WITH PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOGENETIC EVALUATIONS [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004478-29/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0923]	EUCTR2006-004571-36	EU-CTR: 2006-004571-36. A Phase II Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) in Patients with Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004571-36/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0924]	EUCTR2006-004756-20	EU-CTR: 2006-004756-20. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Aflibercept Versus Placebo Administered Every 3 Weeks in Patients Treated with Docetaxel Prednisone for Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004756-20/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0925]	EUCTR2006-005364-65	EU-CTR: 2006-005364-65. Intermittent Treatment with Taxotere and Prednisone in patients with asymptomatic, hormone-refractory prostate cancer: A Multicenter Phase II Trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005364-65/AT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0926]	EUCTR2006-005728-17	EU-CTR: 2006-005728-17. Hormone-refractory Prostate cancer first Line Intermittent Taxotere and Estramustine [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005728-17/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0927]	EUCTR2006-005766-39	EU-CTR: 2006-005766-39. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase 2 Study of a Human Monoclonal Antibody to Human aV Integrins (CNTO 95) in Combination With Docetaxel and Prednisone for the First-Line Treatment of Subjects With Metastatic Hormone Refractory prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005766-39/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0928]	EUCTR2006-006136-21	EU-CTR: 2006-006136-21. A Phase II Study of PHA-739358 in Patients with Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006136-21/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0929]	EUCTR2007-000323-17	EU-CTR: 2007-000323-17. A Randomized, Open Label, Multicenter, Phase III, 2-Arm Study of Androgen Deprivation with Leuprolide, +/- Docetaxel for Clinically Asymptomatic Prostate Cancer Subjects with a Rising PSA Following Definitive Local Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000323-17/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0930]	EUCTR2007-001318-18	EU-CTR: 2007-001318-18. PHASE II STUDY OF BAY 43-9006, DOCETAXEL AND PREDNISONE IN METASTATIC PROSTATE CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001318-18/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0931]	EUCTR2007-002370-64	EU-CTR: 2007-002370-64. Multi-center, randomized, double-blind phase II study of sorafenib or placebo with best supportive care after failure of deocetaxol in metastatic hormone-refractory prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002370-64/AT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0932]	EUCTR2007-002541-21	EU-CTR: 2007-002541-21. Etude de tolérance d‘une association d‘un aliment diététique destiné à une fin médicale spéciale caractérisé par une faible teneur en polyamines et une chimiothérapie par docetaxel chez des patients atteints d‘un cancer de prostate métastatique en échappement hormonal [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002541-21/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0933]	EUCTR2007-002702-21	EU-CTR: 2007-002702-21. Dose finding Phase 2a Study of Inecalcitol in Combination with Standard Docetaxel Prednisone Regimen in Hormone-Refractory Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002702-21/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0934]	EUCTR2007-002725-74	EU-CTR: 2007-002725-74. A Phase II Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) and Prednisone in [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002725-74/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0935]	EUCTR2007-002909-49	EU-CTR: 2007-002909-49. Neoadjuvant chemotherapy in patients affected by prostatic cancer locally advanced (non metastatic. Phase II study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002909-49/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0936]	EUCTR2007-003228-39	EU-CTR: 2007-003228-39. A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 10 mg ZD4054 in Combination with Docetaxel in Comparison with Docetaxel in Patients with Metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003228-39/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0937]	EUCTR2007-003705-27	EU-CTR: 2007-003705-27. RANDOMIZED, CONTROLLED BIOMARKER STUDY EVALUATING THE ANTI-ANGIOGENIC ACTIVITY OF SUNITINIB IN HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER PATIENTS TREATED BY DOCETAXEL [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003705-27/AT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0938]	EUCTR2007-004335-39	EU-CTR: 2007-004335-39. A randomized phase II trial of docetaxel plus carboplatin versus docetaxel in hormone refractory prostate cancer patients who have progressed after response to prior docetaxel chemotherapy: RECARDO STUDY [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004335-39/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0939]	EUCTR2007-004907-37	EU-CTR: 2007-004907-37. A randomized phase 2 study of LY2181308 in combination with docetaxel versus docetaxel in hormone refractory prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004907-37/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0940]	EUCTR2007-005465-36	EU-CTR: 2007-005465-36. Pilot study of the significance of PTEN expression in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) treated with Cetuximab as monotherapy for 8 weeks, followed by Docetaxel plus Cetuximab [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005465-36/GR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0941]	EUCTR2007-005837-13	EU-CTR: 2007-005837-13. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005837-13/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0942]	EUCTR2007-007137-38	EU-CTR: 2007-007137-38. En åbent randomiseret fase II undersøgelse af effekten af darbepoietin alfa (Aranesp®) til behandling af anæmi hos patienter med hormonrefraktær prostatacancer, der behandles med Taxotere [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-007137-38/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0943]	EUCTR2008-000701-11	EU-CTR: 2008-000701-11. A Randomized Double-Blind Phase 3 Trial Comparing Docetaxel Combined with Dasatinib to Docetaxel Combined with Placebo in Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000701-11/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0944]	EUCTR2008-001632-13	EU-CTR: 2008-001632-13. Continuous vs intermittent weekly docetaxel in the elderly patient with advanced and hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001632-13/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0945]	EUCTR2008-002158-40	EU-CTR: 2008-002158-40. A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY OF SUNITINIB PLUS PREDNISONE VERSUS PREDNISONE IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER FAILURE OF A DOCETAXEL-BASED CHEMOTHERAPY REGIMEN [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002158-40/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0946]	EUCTR2008-002210-22	EU-CTR: 2008-002210-22. An Extended Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) in Patients with Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy and Completed Clinical Study COU-AA-003 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002210-22/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0947]	EUCTR2008-002838-30	EU-CTR: 2008-002838-30. Phase II, randomized, multicentric study of docetaxel and zoledronic acid versus zoledronic acid in patient with prostate cancer and bone metastase treated with LHRH [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002838-30/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention
[0948]	EUCTR2008-003138-33	EU-CTR: 2008-003138-33. A Randomized, Open Label, Phase III, Multicenter, 2-Arm Study of Androgen deprivation +/- TaxotereÒ (Docetaxel) for Non metastatic Prostate Cancer Patients with a Rising PSA [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003138-33/FI/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0949]	EUCTR2008-003314-97	EU-CTR: 2008-003314-97. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial Comparing Ipilimumab vs Placebo Following Radiotherapy in Subjects with Castration Resistant Prostate Cancer That Have Received Prior Treatment with Docetaxel. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003314-97/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0950]	EUCTR2008-003525-16	EU-CTR: 2008-003525-16. Neoadjuvant chemotherapy with weekly docetaxel followed from concomitant docetaxel-RT in patients with high risk locally advanced prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003525-16/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0951]	EUCTR2008-004451-30	EU-CTR: 2008-004451-30. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study with and without Enzastaurin in Combination with Docetaxel and Prednisone, Followed by Enzastaurin Maintenance as First-Line Treatment in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004451-30/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0952]	EUCTR2008-004628-21	EU-CTR: 2008-004628-21. A multicenter phase III randomized study of 153Sm-EDTMP and Docetaxel + Prednisone versus Docetaxel + Prednisone in Taxane-naive patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004628-21/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0953]	EUCTR2008-005033-29	EU-CTR: 2008-005033-29. A PHASE II STUDY OF sunitinib IN PATIENTS WITH ADVANCED HORMONE RESISTANT AND CHEMOTHERAPY RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005033-29/GR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0954]	EUCTR2008-007969-23	EU-CTR: 2008-007969-23. A PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF DOCETAXEL AND PREDNISONE WITH OR WITHOUT LENALIDOMIDE IN SUBJECTS WITH CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007969-23/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0955]	EUCTR2008-008692-33	EU-CTR: 2008-008692-33. Evaluation of cytotoxicity and genetic changes of high dose vitamin C infusions in castration resistant metastatic human prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-008692-33/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0956]	EUCTR2009-011251-48	EU-CTR: 2009-011251-48. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Single-agent CNTO 888 (an anti-CCL2 Monoclonal Antibody) for the Treatment of Subjects with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011251-48/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0957]	EUCTR2009-011423-31	EU-CTR: 2009-011423-31. Essai pilote de phase II évaluant l'association Taxotère® plus curcumine en première ligne de traitement des cancers de la prostate métastatiques hormono-résistants [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011423-31/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0958]	EUCTR2009-013174-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013174-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0959]	EUCTR2009-013232-20	EU-CTR: 2009-013232-20. An Open Phase II, Two-centre, 1-Arm Safety Study of Once-daily Orally Administered 10 mg ZD4054 in Prior Chemotherapy Treated Patients with Metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013232-20/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0960]	EUCTR2009-014491-21	EU-CTR: 2009-014491-21. Neoadjuvant docetaxel prior to radical prostatectomy for high risk localised prostate cancer. Evaluation of biological and functional imaging surrogates of therapy efficacy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014491-21/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0961]	EUCTR2009-015116-17	EU-CTR: 2009-015116-17. Phase II study with pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of metronomic chemotherapy with oral Vinorelbine and Dexamethasone in advanced castraction-resistant prostate cancer patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015116-17/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0962]	EUCTR2009-017092-24	EU-CTR: 2009-017092-24. Etude de phase II randomisée d'évaluation de la faisabilité d'une chimiothérapie par docetaxel prednisone sur un mode hebdomadaire ou toutes les 3 semaines dans une population de patients âgés (+75ans) «vulnérables » ou « fragiles », définis selon les critères de la SIOG, porteurs d'un adénocarcinome de prostate métastatique réfractaire à la castration et progressif [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017092-24/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0963]	EUCTR2009-017596-26	EU-CTR: 2009-017596-26. Terapia di II linea con Docetaxel + Lanreotide in pazienti con carcinoma prostatico metastatico ormonorefrattario e in progressione in corso di chemioterapia di I linea con Docetaxel. Studio di fase II [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017596-26/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0964]	EUCTR2009-018015-11	EU-CTR: 2009-018015-11. A Randomized Phase 2 Study of Human Anti-PDGFRα Monoclonal Antibody IMC-3G3 plus Mitoxantrone plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone in Metastatic Castration-Refractory Prostate Cancer (CRPC) Following Disease Progression or Intolerance on Docetaxel-based Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-018015-11/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0965]	EUCTR2009-018044-18	EU-CTR: 2009-018044-18. A randomised phase II study of repeated Rhenium-188 HEDP combined with Docetaxel versus Docetaxel alone in castration resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone' [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-018044-18/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0966]	EUCTR2010-018370-21	EU-CTR: 2010-018370-21. Phase I/II study with Temsirolimus versus no add-on in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) receiving first-line Docetaxel chemotherapy. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018370-21/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0967]	EUCTR2010-018662-23	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018662-23/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0968]	EUCTR2010-019004-24	EU-CTR: 2010-019004-24. ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY WITHDRAWAL VERSUS MAINTENANCE AND INTERMITTENT DOCETAXEL THERAPY VERSUS CONTINUOUS ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER RESISTANT TO CHEMICAL CASTRATION [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019004-24/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0969]	EUCTR2010-019139-36	EU-CTR: 2010-019139-36. RTaxot: Docetaxel-based concurrent chemo-hormono-radiation in high and very high-risk prostate cancer patients: a phase II multicenter trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019139-36/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0970]	EUCTR2010-020802-13	EU-CTR: 2010-020802-13. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Clinical Benefit of Adding Custirsen to Docetaxel Retreatment/Prednisone as an Option for Secondline Therapy in Men with Castrate Resistant Prostate Cancer. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020802-13/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0971]	EUCTR2010-021011-16	EU-CTR: 2010-021011-16. A Randomized Phase 3 Study Comparing Standard First-Line Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination with Custirsen (OGX-011) in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021011-16/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0972]	EUCTR2010-021128-92	EU-CTR: 2010-021128-92. MULTICENTRE, SINGLE-ARM, OPEN LABEL CLINICAL TRIAL INTENDED TO PROVIDE EARLY ACCESS TO CABAZITAXEL IN PATIENTS WITH METASTATIC HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER PREVIOUSLY TREATED WITH A DOCETAXEL-CONTAINING REGIMEN AND TO DOCUMENT SAFETY OF CABAZITAXEL IN THESE PATIENTS [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021128-92/SK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0973]	EUCTR2010-021425-13	EU-CTR: 2010-021425-13. An Open Label Study of Abiraterone Acetate in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed After Taxane-Based Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021425-13/CZ/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0974]	EUCTR2010-021447-41	EU-CTR: 2010-021447-41. SAPROCAN: Saracatinib (AZD0530) and docetaxel in metastatic, castrate-refractory prostate cancer: a phase I/randomised phase II study by the UK NCRI Prostate Clinical Studies Group [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021447-41/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0975]	EUCTR2010-022064-12	EU-CTR: 2010-022064-12. Randomized, Open Label, Multi-Center Study comparing Cabazitaxel at 25 mg/m2 and at 20 mg/m² in Combination with Prednisone Every 3 Weeks to Docetaxel in Combination with Prednisone in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer not Pretreated with Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022064-12/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0976]	EUCTR2010-022163-35	EU-CTR: 2010-022163-35. Randomized, Open Label Multi-Center Study Comparing Cabazitaxel at 20 mg/m² and at 25 mg/m² Every 3 Weeks in Combination with Prednisone for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With a Docetaxel-Containing Regimen [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022163-35/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0977]	EUCTR2010-022239-12	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022239-12/HU/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0978]	EUCTR2010-022278-15	EU-CTR: 2010-022278-15. A Phase II, Open Label, Non Randomised, Non Comparative, Multicentre Study to Assess the Efficacy And Safety of Olaparib Given Orally Twice Daily in Patients With Advanced Cancers Who Have A Confirmed Genetic BRCA1 And/Or BRCA2 Mutation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022278-15/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0979]	EUCTR2010-023382-22	EU-CTR: 2010-023382-22. Phase I/II, multi-center, open label study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and anti-tumor activity of ASP9521 in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023382-22/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0980]	EUCTR2010-024164-18	EU-CTR: 2010-024164-18. Single-arm, open-label, monocentric Phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) for the treatment of patients with HER2-positive, hormone-refractory prostate cancer after failure of treatment with docetaxel or ineligible for treatment with docetaxel [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024164-18/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0981]	EUCTR2011-000601-49	EU-CTR: 2011-000601-49. TOPARP: Phase II Trial of Olaparib in Patients with Advanced Castration Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000601-49/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0982]	EUCTR2011-001506-96	EU-CTR: 2011-001506-96. A Phase I/II Study of Cabazitaxel Combined with Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) whose Disease has Progressed after Docetaxel Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001506-96/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0983]	EUCTR2011-001602-10	EU-CTR: 2011-001602-10. Dendritic cell vaccination in combination with Docetaxel for patients with prostata cancer - a randomized phase II trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001602-10/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0984]	EUCTR2011-001791-19	EU-CTR: 2011-001791-19. Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effect of GTx-024 on Muscle Wasting in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer on First Line Platinum Plus a Taxane Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001791-19/HU/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0985]	EUCTR2011-002087-24	EU-CTR: 2011-002087-24. A phase II study of Temsirolimus in patients with advanced hormone - and chemotherapy - resistant prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002087-24/GR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0986]	EUCTR2011-002965-39	EU-CTR: 2011-002965-39. Orteronel maintenance therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer and non-progressive disease after first-line docetaxel therapy: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002965-39/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0987]	EUCTR2011-003156-39	EU-CTR: 2011-003156-39. OPEN, SINGLE-ARM, MULTICENTER, PHASE II TRIAL INVESTIGATING THE SAFETY OF BIWEEKLY CABAZITAXEL IN METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH A DOCETAXEL-CONTAINING REGIMEN [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003156-39/FI/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0988]	EUCTR2011-003346-40	EU-CTR: 2011-003346-40. A phase II study in mCRPC on the pharmacodynamic effects of budesonide on cabazitaxel (Jevtana®): A randomised, open-label multicenter study: CABARESC [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003346-40/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0989]	EUCTR2011-004126-10	EU-CTR: 2011-004126-10. A PHASE Ib/II STUDY OF GDC-0068 OR GDC-0980 WITH ABIRATERONE ACETATE VERSUS ABIRATERONE ACETATE IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PREVIOUSLY TREATED WITH DOCETAXEL-BASED CHEMOTHERAPY [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004126-10/GR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0990]	EUCTR2011-004178-27	EU-CTR: 2011-004178-27. A Randomized, Open Label, Multicenter, Phase II, 2-Arm Study comparing the conventional 3 weekly schedule of Jevtana (Cabazitaxel) with a weekly regimen in patients with Metastastic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004178-27/SE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0991]	EUCTR2011-004627-12	EU-CTR: 2011-004627-12. Phase II Study of Weekly Cabazitaxel for Advanced Prostate Cancer in „Unfit“ Hormone-Refractory Patients Previously Treated with Docetaxel [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004627-12/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0992]	EUCTR2011-005116-28	EU-CTR: 2011-005116-28. A phase I/II trial of Cabazitaxel +/- Rhenium-188 HEDP in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who progressed on or after a docetaxel containing treatment. The ReCab trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005116-28/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0993]	EUCTR2011-005168-14	EU-CTR: 2011-005168-14. Lean Body Mass as a determinant of docetaxel pharmacokinetics and toxicity (LEANDOC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005168-14/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0994]	EUCTR2012-000142-35	EU-CTR: 2012-000142-35. A prospective randomised phase III study of androgen deprivation therapy (+/- docetaxel) with or without local radiotherapy with or without abiraterone acetate and prednisone in patient with metastatic hormone-naïve prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000142-35/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Vergleichs-therapie
[0995]	EUCTR2012-000996-17	EU-CTR: 2012-000996-17. Phase II study of biweekly cabazitaxel in patients affected by castration resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: evaluation of safety and quality of life [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000996-17/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[0996]	EUCTR2012-001038-32	EU-CTR: 2012-001038-32. A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PROOF OF CONCEPT STUDY OF MAINTENANCE THERAPY WITH TASQUINIMOD IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER WHO ARE NOT PROGRESSING AFTER A FIRST LINE DOCETAXEL BASED CHEMOTHERAPY [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001038-32/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0997]	EUCTR2012-001426-99	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001426-99/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[0998]	EUCTR2012-001461-32	EU-CTR: 2012-001461-32. A Randomized Phase 3 Study Comparing Cabazitaxel/Prednisone in Combination with Custirsen (OGX-011) to Cabazitaxel/Prednisone for Second-Line Chemotherapy in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001461-32/CZ/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[0999]	EUCTR2012-001834-33	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001834-33/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1000]	EUCTR2012-001961-33	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001961-33/BE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1001]	EUCTR2012-002250-23	EU-CTR: 2012-002250-23. Phase Ib dose finding study of abiraterone acetate plus BEZ235 or BKM120 in patients with castration-resistant prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002250-23/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1002]	EUCTR2012-002814-38	EU-CTR: 2012-002814-38. A Randomized, Double Blind, Multicenter, Parallel-group, Phase III study to evaluate efficacy and safety of DCVAC/PCa versus Placebo in Men with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer eligible for 1st line chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002814-38/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1003]	EUCTR2012-003226-25	EU-CTR: 2012-003226-25. Phase I, randomized, open design trial to evaluate the effect of food (fasting, fat meal and standard meal) on the pharmacokinetics of abiraterone acetate at reduced doses, compared with conventional-dose abiraterone acetate administered fasting in patients with metastatic prostatic cancer resistant to castration that have progressed to docetaxel [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003226-25/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1004]	EUCTR2012-003835-40	EU-CTR: 2012-003835-40. A multicentre, phase II randomised controlled trial evaluating cabazitaxel versus docetaxel re-challenge for the treatment of metastatic Castrate Refractory Prostate Cancer, previously treated with docetaxel at inception of primary hormone therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003835-40/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1005]	EUCTR2012-005036-28	EU-CTR: 2012-005036-28. Pharmacogenetic study in castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005036-28/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1006]	EUCTR2013-000809-23	EU-CTR: 2013-000809-23. A prospective, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, 2-parallel groups, phase 3 study to compare the efficacy and safety of masitinib in combination with docetaxel to placebo in combination with docetaxel in first line metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000809-23/GR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[1007]	EUCTR2013-002014-13	EU-CTR: 2013-002014-13. A phase I/randomised phase II trial of abiraterone acetate with or without RO5503781 idasanutlin in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have not previously received docetaxel [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002014-13/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1008]	EUCTR2013-002138-20	EU-CTR: 2013-002138-20. Multicenter randomized phase II study, double-blind, comparing Taxotere plus curcumin versus Taxotere plus placebo combination in first-line treatment of prostate cancer metastatic castration resistant [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002138-20/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1009]	EUCTR2013-002271-17	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002271-17/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1010]	EUCTR2013-003520-37	EU-CTR: 2013-003520-37. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Phase II Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of Olaparib Versus Placebo When Given in Addition to Abiraterone Treatment in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Chemotherapy Containing Docetaxel [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003520-37/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1011]	EUCTR2013-003811-23	EU-CTR: 2013-003811-23. Abirateriona acetate maintenance in combination with docetaxel after disease progression to abiraterona acetate in metastatic castration resistant prostate cancer. Randomized phase II study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003811-23/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1012]	EUCTR2013-004011-41	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004011-41/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1013]	EUCTR2013-004055-20	EU-CTR: 2013-004055-20. A phase II randomised trial of biomarkers to assess (dose-) response in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with radium-223 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004055-20/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1014]	EUCTR2013-004405-30	EU-CTR: 2013-004405-30. A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004405-30/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[1015]	EUCTR2013-004711-50	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004711-50/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1016]	EUCTR2013-005504-34	EU-CTR: 2013-005504-34. Randomized phase II CAbazitaxel dose Individualization and Neutropenia prevention TriAl (CAINTA) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005504-34/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1017]	EUCTR2014-000095-26	EU-CTR: 2014-000095-26. A randomised, parallel-group, open-label Phase II trial of the immunological effects of three regimens of GX301 vaccination in castration-resistant prostate cancer patients who have achieved response to first-line chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000095-26/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1018]	EUCTR2014-000175-43	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000175-43/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1019]	EUCTR2014-001647-20	EU-CTR: 2014-001647-20. Weekly cabazitaxel in elderly MCRPC (Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) patients progressing after docetaxel treatment: a phase II study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001647-20/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1020]	EUCTR2014-001787-36	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001787-36/NO/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1021]	EUCTR2014-002054-39	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002054-39/SE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1022]	EUCTR2014-004513-90	EU-CTR: 2014-004513-90. Optimizing abiraterone (Zytiga®) therapy by exploring the relation between an early biomarker - drug exposure - as a predictor for drug response in patients with mCRPC (OPTIMUM - STUDY) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004513-90/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[1023]	EUCTR2014-004676-29	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004676-29/CZ/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1024]	EUCTR2015-000270-36	EU-CTR: 2015-000270-36. A randomized Phase II, open label multicenter cross-over study, to evaluate biomarkers, in 2nd line treatment of metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) with abiraterone and cabazitaxel [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000270-36/SE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1025]	EUCTR2015-000735-32	EU-CTR: 2015-000735-32. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000735-32/SE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention
[1026]	EUCTR2015-000860-32	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000860-32/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1027]	EUCTR2015-001111-12	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001111-12/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1028]	EUCTR2015-001361-27	EU-CTR: 2015-001361-27. CTC-STOP: Utilising Circulating Tumour Cell (CTC) Counts to Optimize Systemic Therapy of Metastatic Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001361-27/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1029]	EUCTR2015-002590-38	EU-CTR: 2015-002590-38. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002590-38/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention
[1030]	EUCTR2015-003644-40	EU-CTR: 2015-003644-40. Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003644-40/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[1031]	EUCTR2015-004596-72	EU-CTR: 2015-004596-72. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004596-72/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1032]	EUCTR2015-004937-29	EU-CTR: 2015-004937-29. Towards early identification of response to CABAZItaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: potential of 18F-Choline PET-CT (CABAZIPET) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004937-29/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1033]	EUCTR2016-000869-23	EU-CTR: 2016-000869-23. Targeting cancer care with the use of genetic profiling [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000869-23/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1034]	EUCTR2016-001179-60	EU-CTR: 2016-001179-60. Randomized multicenter, phase III trial evaluating the safety of 2 schedules of cabazitaxel (bi-weekly versus tri-weekly) plus prednisone in elderly men (≥ 65 years) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with a docetaxel-containing regimen [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001179-60/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1035]	EUCTR2016-001253-41	EU-CTR: 2016-001253-41. Impact of cabazitaxel on metastatic bone disease in patients with castration resistant prostate cancer previously treated with docetaxel [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001253-41/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1036]	EUCTR2016-001269-10	EU-CTR: 2016-001269-10. A pharmacokinetic study of Docetaxel and Prednisone in men with metastatic castration-resistant or hormone-sensitive prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001269-10/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Vergleichs-therapie
[1037]	EUCTR2016-001888-36	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001888-36/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1038]	EUCTR2016-002312-41	EU-CTR: 2016-002312-41. Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002312-41/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1039]	EUCTR2016-002429-12	EU-CTR: 2016-002429-12. PERSONALIZED TREATMENT OF METASTATIC CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS ACCORDING TO CIRCULATING TUMOR CELLS KINETIC DURING CHEMOTHERAPY [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002429-12/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[1040]	EUCTR2016-002993-11	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002993-11/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1041]	EUCTR2016-003163-20	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003163-20/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1042]	EUCTR2016-003996-23	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003996-23/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1043]	EUCTR2016-004452-29	EU-CTR: 2016-004452-29. Randomized, multicentre phase II trial of the sequencing of Radium-223 and Docetaxel plus prednisone in symptomatic bone-only metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004452-29/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1044]	EUCTR2016-004963-38	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004963-38/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1045]	EUCTR2017-000931-15	EU-CTR: 2017-000931-15. PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000931-15/GB/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1046]	EUCTR2017-001469-26	EU-CTR: 2017-001469-26. Phase II trial evaluating olaparib maintenance in patients with MCRPC after docetaxel treatment reaching partial or stable response [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001469-26/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1047]	EUCTR2017-001626-17	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001626-17/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1048]	EUCTR2017-003549-72	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003549-72/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[1049]	EUCTR2017-004377-13	EU-CTR: 2017-004377-13. A multi-arm, multi-stage, randomized phase II/III trial of immunotherapy strategies in metastatic hormone-sensitive prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004377-13/ES/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Vergleichs-therapie
[1050]	EUCTR2018-002944-10	EU-CTR: 2018-002944-10. Phase III Trial of Docetaxel vs. Docetaxel and Radium-223 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002944-10/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1051]	EUCTR2018-003007-19	EU-CTR: 2018-003007-19. A Phase 2 Study of Olaparib Monotherapy in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) or Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Advanced Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003007-19/IT/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1052]	EUCTR2018-004116-22	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004116-22/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1053]	EUCTR2018-004118-16	EU-CTR: 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004118-16/NL/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1054]	EUCTR2018-004321-86	EU-CTR: 2018-004321-86. First-in-human, dose titration and expansion trial to evaluate safety, immunogenicity and preliminary efficacy of W_pro1 (BNT112) monotherapy and in combination with cemiplimab in patients with prostate cancer. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004321-86/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1055]	EUCTR2019-000582-21	EU-CTR: 2019-000582-21. A multicentre Phase IIb trial to evaluate the efficacy and tolerability of ModraDoc006/r in subjects with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC), suitable for treatment with a taxane [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000582-21/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1056]	EUCTR2019-002030-36	EU-CTR: 2019-002030-36. A Phase 3 Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab or Placebo in Combination with Docetaxel, in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002030-36/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[1057]	EUCTR2019-003649-14	EU-CTR: 2019-003649-14. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003649-14/BE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1058]	EUCTR2019-004259-35	EU-CTR: 2019-004259-35. Ebastine in combination with docetaxel as a treatment for castration-resistant metastatic prostate cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004259-35/DK/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1059]	EUCTR2020-000209-10	EU-CTR: 2020-000209-10. A Phase II, Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AZD4635 in Combination with Durvalumab and in Combination with Cabazitaxel and Durvalumab in Patients Who Have Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000209-10/DE/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Population
[1060]	EUCTR2020-000290-24	EU-CTR: 2020-000290-24. CYCLONE 1: A Phase 2 Study of Abemaciclib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Previously Treated with a Novel Hormonal Agent and Taxane-based Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000290-24/FR/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Studientyp
[1061]	EUCTR2020-002209-25	EU-CTR: 2020-002209-25. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002209-25/BG/ [Zugriff: 01.04.2021]. 0000.	Intervention

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 4-289 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 4-289 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-288 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ENZAMET

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie ENZAMET untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid im Vergleich zu einer konventionellen Therapie mit Vergleichsandrogenen (nichtsteroidale Antiandrogene; NSAA) in Kombination mit einem Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon (LHRH)-Analogon oder chirurgischer Kastration – mit oder ohne Beteiligung von Docetaxel – im Rahmen einer Erstlinien-Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom. **<u>Primäres Zielkriterium</u>** Das primäre Ziel der offenen, internationalen Phase-III-Studie ENZAMET war die Untersuchung, ob bei Patienten mit neu-diagnostiziertem metastasiertem Prostatakarzinom die Gabe von Enzalutamid zusätzlich zu Testosteronsuppression durch die stärkere Hemmung des Androgenrezeptors in der Erstlinie das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Standard-Antiandrogentherapie verlängern kann. **<u>Sekundäre Zielkriterien</u>** Beurteilung des Vorteils von Enzalutamid + ADT gegenüber herkömmlichen NSAA + ADT, erhoben anhand folgender Endpunkte: • PSA-progressionsfreies Überleben (PSA-PFS; *Prostate Cancer Working Group 2* [PCWG2]-Kriterien) • klinisches progressionsfreies Überleben (erhoben anhand von Bildgebung, Symptomen, klinischen Zeichen) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand der Fragebögen *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire Core-30* (QLQ C-30), EORTC *Quality of Life Questionnaire Prostate 25* (QLQ-PR25) und *EuroQol Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L) • Gesundheits-*Outcomes* im Verhältnis zu den Kosten (inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation) **<u>Sicherheit</u>** • Beurteilung der Sicherheit anhand Unerwünschter Ereignisse (UEs) (gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI-CTCAE] Version 4.03) **<u>Tertiäres Zielkriterium</u>** • Identifizierung von prognostischen und / oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		prädiktiven Biomarkern für das Ansprechen auf die Behandlung, die Sicherheit und die Resistenz gegenüber der Studienbehandlung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Gabe von 160 mg Enzalutamid pro Tag gegenüber der oralen Gabe von herkömmlichen nichtsteroidalen Antiandrogenen (NSAA) additiv zur Standardtherapie bei Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC). Die Patienten wurden randomisiert auf: • Enzalutamid 160 mg/Tag (oral) bis zur Krankheitsprogression oder unzulässiger Toxizität (Experimentalgruppe) ODER • herkömmliche nichtsteroidale Antiandrogene (oral) bis zur Krankheitsprogression oder unzulässiger Toxizität (Kontrollgruppe). Alle Patienten wurden mit einem LHRH-Analogon oder chirurgischer Kastration behandelt. Patienten durften begleitend bis zu sechs Zyklen einer Docetaxel-Therapie (75 mg/m^2) verabreicht werden, solange die Entscheidung zur frühen Anwendung von Docetaxel vor der Randomisierung getroffen wurde und der Patient nicht mehr als zwei Zyklen vor der Randomisierung erhalten hatte. Das Zuteilungsverhältnis auf die beiden Behandlungsgruppen betrug 1:1, mit 563 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm gegenüber 562 Patienten im NSAA + ADT-Arm.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll (Version 1.0) ist auf den 11. November 2013 datiert und wurde in der Folge zweimal modifiziert (07. November 2014 und 01. März 2018). Diese Änderungen traten während der Studie in Kraft und wirkten sich auf die Durchführung der Studie oder die geplanten Analysen aus. Wichtige Änderungen von Protokoll-Version 1.0 zu Version 2.0: • Genehmigung der begleitenden Verabreichung von bis zu sechs Docetaxel-Zyklen, wobei nicht mehr als zwei Zyklen vor der Randomisierung zulässig waren. Die Absicht zur Verabreichung von Docetaxel musste vor der Randomisierung festgelegt werden. • Ergänzung eines fünften Stratifizierungsfaktors: Frühe Anwendung von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Docetaxel, definiert als Anwendung von Docetaxel in Verbindung mit der Einleitung einer ADT. • Präzisierung des Beginns von nichtsteroidalen Antiandrogenen, LHRH und chirurgischer Kastration. • Präzisierung des Bewertungsplans: Blutentnahme für die translationale Forschung sollte im nüchternen Zustand entnommen werden, ebenso für Glukose, HbA1c und Lipide. • Präzisierung der Interimsanalysen: Eine Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben sollte durchgeführt werden, sobald etwa zwei Drittel der erforderlichen Todesfälle aufgetreten waren. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse sollten durch das *Independent Data and Safety Monitoring Committee* (IDSMC) der Studie überwacht werden. Das IDSMC sollte außerdem ausgewählte Sicherheitsendpunkte, Zugangs- und Ereignisraten überwachen. Änderungen von Aspekten der Studie sollten in Erwägungen gezogen werden, wenn: - Die Ergebnisse der Zwischenanalysen eindeutige Hinweise hinsichtlich eines Nutzens oder Schadens auf der Grundlage des *O'Brien-Fleming*-Ansatzes ergaben. - Die bedingte *Power* der Studie (zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen) unakzeptabel niedrig (z. B. < 20 %) war. - Die Zugangs-/Ereignisrate nicht ausreichend war, um die Studie abzuschließen. Wichtige Änderungen von Protokoll-Version 2.0 zu Version 3.0: • Die Enzalutamid-Dosis konnte bei chronisch langfristigen unerwünschten Ereignissen mit Grad 2 (einschließlich aber nicht ausschließlich Fatigue oder kognitive Beeinträchtigungen) im Ermessen des jeweiligen Studienarztes des Studienzentrums auf 120 mg/Tag reduziert werden. • Präzisierungen hinsichtlich des Ablaufplans („*Schedule of Assessments*"): - Messung und Aufzeichnung des Taillenumfangs nur zu *Baseline*. - Durchführung klinischer Bewertungen bei jedem Studienbesuch. - Entnahme von Nüchternblut bei PSA-Progression, sofern diese drei oder mehr Wochen später durch einen zweiten Wert bestätigt wurde. - Blutentnahme für die translationale Forschung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bei PSA-Progression: auch wenn der Patient nicht nüchtern war, sollte mit der Blutentnahme fortgefahren und dies in der translationalen Forschungsdokumentation und im elektronischen Prüfbogen (eCRF) eingetragen werden. - Formular für die Ressourcennutzung: Die Dauer eines etwaigen Krankenhausaufenthalts, die Anzahl der Krankenhausbesuche und die Anzahl der Arztpraxis- und Ambulanzbesuche seit der letzten Bewertung sollten in den Patientennotizen dokumentiert werden. - *Baseline-Scans* waren bis zu 35 Tage vor Beginn der Studienbehandlung zulässig, sofern der Patient innerhalb von sieben Tagen nach der Randomisierung mit der Prüfmedikation begann (Fenster von 28 Tagen vor der Randomisierung + 7 Tage nach der Randomisierung = insgesamt 35 Tage). - Jegliche *Scans* am Studienende sollten innerhalb von sechs Wochen durchgeführt werden. Wenn die PSA-Progression innerhalb von sechs Wochen vor Studienende auftrat, musste die Bildgebung (Computertomographie (CT) / Magnetresonanztomographie, Thorax-Röntgen / -CT und Ganzkörperknochenszintigraphie) nicht wiederholt werden. Falls die PSA-Progression mehr als sechs Wochen vor Studienende auftrat, musste die Bildgebung wiederholt werden. Wenn ein Patient in der Folge innerhalb von sechs Wochen nach Ende der *Scans* eine andere Krebsbehandlung begann, mussten die Untersuchungen nicht wiederholt werden, andernfalls, wenn mehr als sechs Wochen nach dem Ende der *Scans* lagen, so mussten diese wiederholt werden. - Alle Enzalutamid-Flaschen mussten zum Abgleich und zur Zerstörung des Arzneimittels an die Apotheke zurückgegeben werden. - Plan der *Follow-Up*-Visiten und Anforderungen für Patienten, die die Protokollbehandlung (nichtsteroidale Antiandrogene oder Enzalutamid) vor der klinischen Progression abgebrochen hatten. • Präzisierung hinsichtlich der Sicherheitsberichterstattung: - Alle unerwünschten Ereignisse (UEs) sollten in der Krankenakte des Patienten und im elektronischen Prüfbogen (eCRF) der jeweiligen Visite aufgezeichnet und eingestuft

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		werden. - Das Personal in den Studienzentren (Prüfärzte, Datenmanager, *Study Nurses*) sollte nicht die Datenfelder bezüglich der „Erwartbarkeit“ für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) ausfüllen. Die Einschätzung der „Erwartbarkeit“ von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sollte vom Studiensponsor durchgeführt werden. - Chirurgische / medizinische Eingriffe, die eine stationäre Aufnahme über Nacht erforderten, sollten als SUE gemeldet werden, aber die Diagnosekennzeichnung der SUE sollte das behandelte Problem und nicht der durchgeführte Eingriff sein. • Analyse der Wirksamkeitsendpunkte: - Subgruppenanalysen sollten für die geographische Region, Tumorlast- und Docetaxel-Strata durchgeführt werden. Eine Bewertung des Behandlungseffekts in der Subgruppe der Patienten mit einer hohen Tumorlast im Docetaxel-Stratum sollte ebenfalls durchgeführt werden. Diese Subgruppenanalysen sollten für das Gesamtüberleben durchgeführt und für PSA-progressionsfreies Überleben sowie klinische PFS-Endpunkte wiederholt werden. - Subgruppenanalysen zu den Lebensqualitäts-Endpunkten sollten nach Docetaxel-Strata und nach dem Schweregrad der Symptome der Lebensqualität bei *Baseline* durchgeführt werden. • Häufigkeit und zeitliche Planung der Interimsanalysen: - Die Versionen 1.0 und 2.0 des ENZAMET-Protokolls gaben vor, dass eine Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens bei 67 % der erforderlichen Ereignisse (d. h. 470 Todesfälle) durchgeführt werden sollte. Nach der gleichzeitigen Veröffentlichung von zwei randomisierten, kontrollierten Studien (LATITUDE [*Fizazi et al., 2017*] und STAMPEDE [*James et al., 2016*]) im Juni 2017 beschloss das ENZAMET *Trial Management Committee*, zwei zusätzliche Zwischenanalysen bei 50 % und 80 % der erforderlichen Ereignisse hinzuzufügen. Der Ansatz der *Lan-DeMets O'Brien-Fleming Spending-Function* wird verwendet. Keine der Änderungen wirkte sich auf die Sicherheit der Patienten oder die Integrität der Studie aus.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden für die Teilnahme an der Studie berücksichtigt: 1. Männer im Alter von 18 Jahren oder älter mit metastasiertem Adenokarzinom der Prostata, definiert durch: Dokumentierte Histopathologie oder Zytopathologie des Adenokarzinoms der Prostata resultierend aus einer Biopsie einer metastasierten Stelle ODER Dokumentierte Histopathologie des Adenokarzinoms der Prostata durch ultraschallgesteuerte transrektale Biopsie, radikale Prostatektomie oder transurethrale Resektion der Prostata und metastasierte Erkrankung im Einklang mit dem Prostatakarzinom ODER Typische metastasierte Erkrankung des Prostatakarzinoms (d. h. mit Befall der Knochen oder Beckenlymphknoten oder paraaortalen Lymphknoten) UND eine ansteigende PSA-Serumkonzentration von > 20 ng / ml. 2. *Target*-Metastasen oder *Non-Target*-Metastasen entsprechend der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) 1.1. 3. Ausreichende Funktion des Knochenmarks: Hämoglobin (Hb) ≥ 100 g/l und Leukozytenzahl ≥ 4,0 × 109/l und Thrombozyten ≥ 100 × 109/l. 4. Ausreichende Leberfunktion: Alanin-Aminotransferase (ALT) < 2 × des oberen Wertes des Normbereichs (*Upper Limit of Normal* [ULN]) und Bilirubin < 1,5 × ULN (oder falls Bilirubin zwischen 1,5 und 2 × ULN lag, mussten die Patienten ein normales konjugiertes Bilirubin aufweisen). Bei Vorhandensein von Lebermetastasen musste ein ALT < 5 × ULN vorliegen. 5. Ausreichende Nierenfunktion: berechnete Kreatin Clearance > 30 ml/Minute (*Cockroft-Gault*). 6. *Eastern Cooperative Oncology Group* (*ECOG*) *Performance Status* von 0 bis 2. Patienten mit einem *ECOG Performance Status* von 2 konnten nur eingeschlossen werden, sofern die Verschlechterung des *Performance Status* aufgrund eines metastasierten Prostatakarzinoms bedingt war. 7. Geplanter und tatsächlicher Beginn der Studienbehandlung innerhalb von sieben Tagen nach der Randomisierung. 8. Bereitschaft und Fähigkeit, alle Studienanforderungen zu erfüllen, einschließlich der Behandlung und der erforderlichen Bewertungen. 9. Vollständig ausgefüllte Fragebögen zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gesundheitsbezogenen Lebensqualität, es sei denn, es bestanden Einschränkungen der Lese- und Schreibfähigkeit oder der Sehfähigkeit. 10. Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung Abweichungen von den Einschlusskriterien waren nicht zulässig. **Ausschlusskriterien** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen: 1. Prostatakarzinom mit signifikanter sarkomatoider, spindelzellförmiger der neuroendokriner kleinzelliger Differenzierung. 2. Anamnese: • Krampfanfall oder jeglicher Zustand, der für einen Krampfanfall prädisponiert (z. B. vorhergehender kortikaler Schlaganfall oder signifikantes Hirntrauma) • Bewusstlosigkeit oder transitorische ischämische Attacke innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung • Signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen innerhalb der letzten drei Monate, einschließlich: Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz *(New York Heart Association* Stadium II oder höher), anhaltende Arrhythmien des Grades > 2 (*National Cancer Institute* (NCI)-*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.03) oder thromboembolische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie). Ein chronisches stabiles Vorhofflimmern unter stabiler Antikoagulationstherapie war zugelassen. 3. Lebenserwartung geringer als 12 Monate. 4. Anamnese eines weiteren Malignoms innerhalb von fünf Jahren vor der Randomisierung, mit Ausnahme nicht-melanomatöser Karzinome der Haut oder adäquat behandelter nicht-muskelinvasiver Urothelkarzinome der Harnblase (Tis, Ta und niedriggradige T1-Tumore). 5. Gleichzeitige Erkrankung einschließlich schwerer Infektionen, welche die Fähigkeit des Patienten gefährdet haben könnten, sich der im Protokoll beschriebenen Verfahren mit angemessener Sicherheit zu unterziehen. Eine bestehende HIV-Infektion war kein Ausschlusskriterium, sofern diese mit antiretroviralen Medikamenten behandelt wurde, welche nicht durch die gleichzeitige Einnahme von Enzalutamid beeinflusst wurden. 6. Existenz von psychischen, familiären, soziologischen

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>oder geografischen Zuständen, die möglicherweise die Einhaltung des Studienprotokolls und des Follow-Up-Zeitplans behinderten, einschließlich Alkoholabhängigkeit oder Drogenmissbrauch.
7. Sexuell aktive Patienten, die nicht gewillt bzw. in der Lage waren, eine medizinisch akzeptable Form der Empfängnisverhütung (Barrieremethode) anzuwenden.
8. Vorhergehende ADT bei Prostatakarzinom (einschließlich bilateraler Orchiektomie), außer in den folgenden Situationen:
• Beginn weniger als 12 Wochen vor der Randomisierung und stabiler oder sinkender PSA-Wert. Die 12 Wochen begannen mit dem frühesten Auftreten eines der folgenden Symptome: erste Dosis eines oralen Antiandrogens, LHRH oder chirurgische Kastration.
• Abschluss einer adjuvanten Hormontherapie lag mehr als 12 Monate vor der Randomisierung und die Gesamtdauer der hormonellen Behandlung überschritt 24 Monate nicht. Für Depotpräparate wurde angenommen, dass die Hormontherapie mit der ersten Dosis begonnen und abgeschlossen wurde, wenn die nächste Dosis fällig gewesen wäre, z. B. 12 Wochen nach der letzten Dosis von 10,8 mg Depot-Goserelin.
9. Vorhergehende zytotoxische Chemotherapie bei Prostatakarzinom, aber bis zu zwei Zyklen einer Docetaxel-basierten Chemotherapie bei metastasierter Erkrankung waren zulässig.
10. Teilnahme an anderen klinischen Studien mit Prüfpräparaten zur Behandlung des Prostatakarzinoms oder anderen Krankheiten.
Abweichungen von den Ausschlusskriterien waren nicht zulässig.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Diese multinationale, multizentrische Studie wurde an 79 Studienzentren in sechs Ländern durchgeführt: †
Australien (645), Großbritannien (113), Irland (82), Kanada (204), Neuseeland (39), USA (42).
†Anzahl der in den nationalen Studienzentren eingeschlossenen Patienten jeweils in Klammern.</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Die für die Studie geeigneten Teilnehmer wurden am Ende des Screenings in zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert:
1. Enzalutamid + ADT
2. NSAA + ADT
Die Studienteilnehmer erhielten folgende Behandlungen:
<table>
<tr><th>Enzalutamid + ADT</th><th>NSAA + ADT</th></tr>
<tr><td>160 mg pro Tag, aufgeteilt in</td><td>Orale Gabe von NSAA</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<table><tr><td>Einzeldosen 4 x 40 mg (Weichkapsel), orale Einnahme, 1-mal täglich</td><td>(Bicalutamid 50 mg täglich, Nilutamid 150 mg täglich oder Flutamid 250 mg dreimal täglich)</td></tr></table> Die Wahl der NSAA lag im Ermessen des behandelnden Arztes, wobei Cyproteron nicht erlaubt war. Die Arzneimittelverabreichung sollte gemäß der jeweiligen Produktinformation erfolgen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primärer Endpunkt</u>** • Gesamtüberleben (Tod aus jeglichem Grund) **<u>Sekundäre Endpunkte</u>** • PSA-progressionsfreies Überleben (PSA-PFS; *Prostate Cancer Working Group 2* [PCWG2]-Kriterien) • klinisches progressionsfreies Überleben (erhoben anhand von Bildgebung, Symptomen, klinischen Zeichen) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand der Fragebögen *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire Core-30* (QLQ C-30), EORTC *Quality of Life Questionnaire Prostate 25* (QLQ-PR25) und *EuroQol Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L) • Gesundheits-*Outcomes* im Verhältnis zu den Kosten (inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation) **<u>Tertiärer Endpunkt</u>** • Identifizierung von prognostischen und / oder prädiktiven Biomarkern für das Ansprechen auf die Behandlung, die Sicherheit und die Resistenz gegenüber der Studienbehandlung (Assoziationen von Biomarkern mit klinischen Ergebnissen) **<u>Sicherheitsendpunkte</u>** • Unerwünschte Ereignisse (UEs) (gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI-CTCAE] Version 4.03) **<u>Definition der zentralen Zielkriterien</u>** <u>Gesamtüberleben (Tod aus jeglichem Grund)</u> Das Gesamtüberleben war definiert als das Intervall vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes aus jeglichem Grund. Bei Patienten ohne Tod wurde als Zensierungszeitpunkt ihr letztes bekanntes Lebensdatum am oder vor dem Datenstichtag (*Cut-Off*) verwendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PSA-progressionsfreies Überleben (PSA-PFS) Das PSA-progressionsfreie Überleben war definiert als das Intervall vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Nachweises einer PSA-Progression, einer klinischen Progression oder des Todes aus jeglichem Grund (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) oder bis zum Zeitpunkt des letzten PSA-Tests ohne PSA-Progression (an diesem Punkt wurde die Beobachtung zensiert). Klinisches progressionsfreies Überleben Das klinische progressionsfreie Überleben war definiert als das Intervall vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten klinischen Nachweises des Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes aus jeglichem Grund (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) oder bis zum Zeitpunkt der letzten bekannten Nachbeobachtung (*Follow-Up*) ohne klinische Progression (an diesem Punkt wurde die Beobachtung zensiert). Der Zeitpunkt der Zensierung ist das späteste der folgenden Ereignisse: der Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Patienten während der Behandlungsphase, in welcher der Status der klinischen Progression mit „Nein“ verzeichnet ist und der späteste während der „Nachbehandlungs-*Follow-Up“*-Phase erhobene Zeitpunkt, an dem bekannt ist, dass der Patient das letzte Mal keine Progression erlitten hat. Die klinische Progression wird durch Bildgebung, die Entwicklung von Symptomen, die auf das Fortschreiten der Krebserkrankung zurückzuführen sind, oder die Einleitung einer anderen Tumortherapie für Prostatakarzinom definiert. Gesundheitsbezogene Lebensqualität Der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire Core-30* (QLQ C-30) wurde in Verbindung mit dem krankheitsspezifischen Modul für Prostatakarzinom (PR-25) verwendet. Der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ-PR25), ein krankheitsspezifisches Modul des EORTC QLQ-C30, wurde spezifisch zur Beurteilung der Lebensqualität von Männern mit Prostatakarzinom entwickelt. Das Prostatakrebs-Modul ist zur Verwendung bei Patienten mit Prostatakarzinom mit unterschiedlichen Krankheitsstadien und der Behandlungsmodalitäten (d. h. Operation, Chemotherapie, Strahlentherapie usw.) gedacht. Es sollte immer durch den QLQ-C30 ergänzt werden. Die Patienten schätzen dabei selbst ihren derzeitigen Schmerzzustand anhand von 25 definierten Symptomen in Bezug auf eine Blasenentleerung, Leichtigkeit und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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). Höhere Punktzahlen repräsentieren eine höhere Funktionalität in den zwei sexuellen Domänen aber mehr Symptome (d. h. eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität) in den Symptomskalen. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) Finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebens-qualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Der EQ-5D-Fragebogen wurde zur Generierung von Nutzwerten bezüglich des Gesundheitszustands der Teilnehmer herangezogen. Der *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* (EQ-5D-5L)-Fragebogen ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Patienten beantworten Fragen zu fünf Domänen („Beweglichkeit/Mobilität“, „Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen“, „alltägliche Tätigkeiten“, „Schmerzen/ körperliche Beschwerden“ sowie „Angst/ Niedergeschlagenheit“), welche jeweils anhand einer 5-Punkte-Skala („kein Problem“ bis „ernsthaftes Problem“) bewertet werden. Abschließend wird mittels einer Visuellen Analogskala der Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 („denkbar schlechtester Gesundheitszustand“) bis 100 („denkbar bester Gesundheitszustand“) eingeschätzt. Die Ermittlung der Punktzahlen aller Lebensqualitätsinstrumente erfolgte entsprechend der Standardkonventionen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesundheits-*Outcomes* im Verhältnis zu den Kosten (inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation) Es werden Informationen zur Nutzung von Gesundheitsressourcen wie folgt gesammelt: Protokolltherapie und Krankenhausaufenthalte (für alle Teilnehmer durch das Studienpersonal mittels Standardprüfbogen), Besuche bei Angehörigen der Gesundheitsberufe (für australische Teilnehmer mittels des *Medicare Benefits Scheme* und für andere Regionen entsprechend separater Spezifizierung in ihrem gruppenspezifischen Anhang (*Group Specific Appendix*; GSA)), und nicht im Rahmen des Protokolls vorgesehene Medikamente (für australische Teilnehmer mittels des *Pharmaceutical Benefits Scheme* und für andere Regionen entsprechend separater Spezifizierung in ihrem GSA). Sicherheit Die im elektronischen Prüfbogen gesammelten und berichteten Daten zu unerwünschten Ereignissen (UEs) wurden klassifiziert und zusammengefasst sowie deren Schweregrad vom Prüfarzt gemäß *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.03 bewertet. Es wurden UEs mit Grad 3 oder 4 und schwerwiegende UEs jeglichen Grades unter Verwendung von MedDRA v21.0 kodiert. Ein UE wurde definiert als ein unerwünschter medizinischer Vorfall bei einem Patienten oder einem Patienten in klinischen Studien, dem ein pharmazeutisches Produkt verabreicht wurde, welcher nicht notwendigerweise einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung aufwies. Ein UE konnte somit jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines auffälligen Laborbefundes), Symptom oder jede Erkrankung mit zeitlichem Zusammenhang zum Gebrauch der Studienmedikation sein, unabhängig davon, ob das Auftreten mit dem medizinischen Produkt in Zusammenhang stand oder nicht. UEs umfassten folgende Ereignisse: • Alle vermuteten unerwünschten Arznei-mittelwirkungen • Alle Reaktionen auf das Arzneimittel aufgrund von Überdosierung, Missbrauch, Entzug, Empfindlichkeit, Toxizität oder Versagen der erwarteten pharmakologischen Wirkung (sofern zutreffend) • Offensichtlich in keinem Zusammenhang stehende Erkrankungen, einschließlich der Verschlechterung (Schweregrad, Häufigkeit) bereits bestehender Krankheiten • Verletzungen oder Unfälle • Abweichungen bei physiologischen Tests oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		körperlichen Untersuchungen, die eine klinische Intervention oder weitere Untersuchung erforderten (über die Anordnung einer wiederholten Untersuchung hinaus) • Laborabweichungen, die eine klinische Intervention oder weitere Untersuchungen erforderlich machten (über die Anordnung eines Labortests hinaus) • Jedes unerwünschte Ereignis, das nach dem im Protokoll spezifizierten Berichtszeitraum eingetreten ist und das nach Einschätzung des Prüfarztes einen Zusammenhang mit dem Arzneimittel aufwies. Ein UE musste auch dann gemeldet werden, wenn es nicht die Kriterien für ein schwerwiegendes UE (SUE) erfüllte. Alle UEs wurden in der Krankenakte des Patienten und im entsprechenden Formular des elektronischen Prüfbogens der jeweiligen Visite aufgezeichnet und bewertet. Eine SUE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei jeglicher Dosis: • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war (d. h. der Patient war zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr), • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte, • eine anhaltende oder erhebliche Behinderung oder Invalidität zur Folge hatte, • eine angeborene Anomalie / ein Geburtsdefekt war, • oder andere wichtige medizinische Ereignisse, die sich nach Ansicht des Prüfarztes im unbehandelten Zustand zu einem schwerwiegenden Ereignis entwickelten oder gemäß Definition im Protokoll. Anmerkungen: iii. Der Begriff „lebensbedrohlich“ in der Definition von „schwerwiegend“ bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr war; es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch den Tod verursacht hätte, wenn es schwerwiegender gewesen wäre. iv. Wichtige medizinische Ereignisse, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich waren oder zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führten, den Patienten jedoch möglicherweise gefährdet oder eine Intervention zur Verhinderung eines der in der obigen Definition aufgeführten *Outcomes* erforderlich gemacht haben, sind ebenfalls als schwerwiegend anzusehen. UEs und SUEs sollten vom Zeitpunkt der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierung bis zur *Safety*-Kontrollvisite (30-42 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung) gesammelt und aufgezeichnet werden. Zu den UEs mit Grad 3 oder 4 und SUEs von besonderem Interesse mit jeglichem Schweregrad gehörten Krämpfe, Bluthochdruck, verringerte Neutrophilenzahl (Neutropenie), kognitive Beeinträchtigung / Gedächtnisstörung, ischämische Herzkrankheit, andere ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Müdigkeit, Sturz, Frakturen, Bewusstlosigkeit, Thrombozytopenie, muskuloskelettale Ereignisse, schwere kutane Nebenwirkungen, Angioödeme, Hautausschlag und zweite primäre maligne Erkrankungen. Eine vermutete unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (SUSAR) war definiert als ein SUE, das mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht und unerwartet auftritt (z. B. Ereignis ist a) nicht in der Prüfarztbroschüre oder der genehmigten Produktinformation aufgeführt oder b) nicht mit der Spezifität oder dem beobachteten Schweregrade aufgeführt oder c) nicht mit den in der Einverständniserklärung oder an anderer Stelle im Protokoll beschriebenen Risikoinformationen im Einklang). Ein Ereignis war kausal bedingt, wenn die begründete Möglichkeit bestand, dass das Arzneimittel nach Einschätzung des Prüfarztes die UE verursachte (z. B. gab es Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Medikament und dem Ereignis (*U. S. Food and Drug Administration, Safety Reporting Requirements for Investigational New Drugs and bioavailability/ bioequivalence studies, draft guidance, September 2010*)). Die UEs wurden gemäß den von der *Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group* dargelegten Parametern gesammelt. Die Berichterstatter erfassten UEs in einem elektronischen Prüfbogen, in dem sie *System-Organ-Class*- (SOC)- und UE-Begriffe aus einem Dropdown-Menü, das auf NCI-CTCAE v 4.03 basierte, auswählen konnten. Alternativ war bei fehlender Übereinstimmung der UE mit den verfügbaren Wörterbuchbegriffen eine Freitexteingabe durch den Berichterstatter möglich. Für SUEs wurden detaillierte Informationen (z. B. Start- und Endzeitpunkt, Schweregrad, kausale Beziehung zur Prüfmedikation, usw.) gesammelt. Bei nicht schwerwiegenden UEs wurden nur die Visite und der Grad nach NCI-CTCAE erfasst. Die Prüfärzte sollten bei jeder Visite das Vorhandensein einer der folgenden spezifischen UEs feststellen: Anämie, febrile Neutropenie, Durchfall, Übelkeit, Müdigkeit, Infektion, erhöhtes ALT oder AST, erhöhte Kreatininwerte, verringerte Neutrophilenzahl und Krampfanfälle.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Veränderungen bezüglich der geplanten Analyse** Die Änderungen gegenüber den geplanten Analysen waren geringfügig und umfassten in der Regel zusätzliche Ad-hoc-Analysen. <u>*Baseline* und Demographie:</u> • Eine Zusammenfassung der *Screening*-Fehler wurde nicht dargestellt. • Eine Zusammenfassung der PSA-Werte zu *Baseline* wurde zu den Krankheitseigenschaften zu *Baseline* hinzugefügt. • Imputationsregel für fehlende Daten früherer ADT: Der erste Tag des Monats wurde imputiert, wenn der Tag für das ADT-Startdatum fehlte (Januar wurde imputiert, wenn der Monat ebenfalls fehlte). Der letzte Tag des Monats wurde imputiert, wenn der Tag (Dezember, wenn der Monat fehlte) für das ADT-Enddatum fehlte. • Wichtige Protokollabweichungen wurden zusammengefasst und aufgelistet. • Die Exposition gegenüber der Studienmedikation wurde in Monaten mit folgender Definition zusammengefasst: Minimum [*Cut-off*-Datum, Datum der letzten Dosis] – Datum der ersten Dosis) / (365,25 / 12). <u>Wirksamkeit:</u> • Die Wirkung des geplanten Einsatzes von Docetaxel wurde als unabhängiger Faktor für das Gesamtüberleben in den Subgruppen der Patienten nach Tumorlast bewertet. • Behandlungseffekte auf das Gesamtüberleben wurden für Subgruppen hinzugefügt, welche die Kombination aus der geplanten Docetaxel-Anwendung (Ja vs. Nein) und der Tumorlast (niedrig vs. hoch) untersuchten. • *Factor-by-Treatment-Interaction*-Term wurde nicht im *Cox*-Regressionsmodell für die Subgruppenanalysen berücksichtigt. <u>Sicherheit:</u> • Für den vorläufigen klinischen Studienbericht wurden nur Zusammenfassungen von unerwünschten Ereignissen mit Grad 3 oder 4 und schwerwiegende UEs (SUE) jeden Grades vorgelegt. Nicht schwerwiegende UEs mit Grad 1 oder 2 waren nicht Gegenstand der Betrachtung der Interimsanalyse. • Es wurde eine Zusammenfassung der für Patientenjahre-adjustierten UEs mit Grad 3 oder 4 UEs und SUE-Raten bereitgestellt. • Es wurden zusätzliche Zusammenfassungen zur Sicherheit, sortiert nach PT, gruppiert nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitintervall und klassifiziert nach Docetaxel-Verwendungsstatus, bereitgestellt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sind 470 Todesfälle erforderlich, um mit einer *Power* von über 80 % eine 25 %-ige Verringerung des Todesrisikos mit einem 2-seitigen Typ-1-Fehler von 0,05 (unter Verwendung eines *Log-Rank*-Tests) unter der Annahme einer 3-Jahres-Überlebensrate von 65% in der Kontrollgruppe festzustellen. Es wurde geschätzt, dass 1.100 Patienten erforderlich sind, um die 470 Todesfälle zu beobachten. Eine Verringerung des Todesrisikos um 25 % wurde angesichts der Ergebnisse der AFFIRM-Studie von Enzalutamid im Vergleich zu Placebo bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Chemotherapie, die eine Verringerung des Todesrisikos um 37 % ergab [Scher et al., 2012], und der PREVAIL-Studie von Enzalutamid gegen Placebo bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom vor der Chemotherapie, die eine Verringerung des Todesrisikos um 29 % zeigte [*Beer et al., 2014*], als klinisch plausibel angesehen. Das Design beinhaltete drei formale Interimsanalysen für das Gesamtüberleben unter Verwendung des Ansatzes einer *Lan-DeMets-Alpha Spending Function.*
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Das Studiendesign sah bis zu drei vorläufige Wirksamkeitsanalysen für den primären Endpunkt Gesamtüberleben bei 50 %, 67 % und 80 % der maximal gesuchten 470 Ereignisse vor. Die Zwischenanalysen ermöglichten eine frühzeitige Ablehnung der Nullhypothese gemäß einer *Alpha Spending Function* mit einer O'Brien-Fleming-Grenze. Die tatsächliche Anzahl der zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen beobachteten Ereignisse sollte zur Bildung der endgültigen Ablehnungsgrenze herangezogen werden. Unter der Annahme, dass die Nullhypothese nicht zurückgewiesen wurde, sollte die bedingte *Power* der Studie bei den Zwischenanalysen auch für das Gesamt-überleben berechnet werden. Der im Rahmen dieses Nutzendossiers herangezogene Studienbericht beschreibt die Ergebnisse der ersten der geplanten Zwischenanalysen. Das Protokoll sah vor, dass das *Independent Data and Safety Monitoring Committee* über folgende Aspekte beraten sollte: • Die Ergebnisse der Zwischenanalysen des Gesamtüberlebens ergaben eindeutige Belege für einen Nutzen oder Schaden auf der Grundlage des Ansatzes der *Spending Function* von *Lan-DeMets O'Brien-Fleming*. • Die bedingte *Power* der Studie (beurteilt zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen) war inakzeptabel niedrig (z. B. < 20 %).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Zugangs-/Ereignisrate war nicht ausreichend, um die Studie in einem angemessenen Zeitraum abzuschließen. • Die Häufigkeit schwerwiegender UEs (Grad 3 bis 5) im Enzalutamid-Behandlungsarm war im Vergleich zum Kontrollarm unannehmbar hoch. • Die Häufigkeit komplizierter Neutropenien bei Patienten mit einer frühen Docetaxel-Therapie war bei den ersten 49 Patienten in jeder der beiden zufällig zugewiesenen Behandlungsgruppen inakzeptabel hoch. • Es traten medizinische oder ethische Gründe auf, welche die weitere Durchführung der Studie beeinflussten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Im Vorfeld der Randomisierung mussten die behandelnden Ärzte und Patienten entscheiden, ob eine frühe Docetaxel-Behandlung eingeleitet werden sollte. Die Randomisierung erfolgte mittels eines zentralen Randomisierungssystems stratifiziert nach Tumorlast (niedrig vs. hoch), Studienzentrum, Komorbiditäten (ACE-27 0-1 vs. 2-3), antiresorptive Therapie (Denosumab, Zoledronsäure oder keine) zum Zeitpunkt des Beginns der ADT und geplante Docetaxel-Therapie. Die Entscheidung hinsichtlich einer frühen Docetaxel-Therapie oder antiresorptiven Therapie musste vor der Randomisierung getroffen und dokumentiert werden.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden den entsprechenden Behandlungsarmen über ein zentrales Randomisierungssystem im Verhältnis 1:1 wie folgt stratifiziert zugeteilt: 1. Tumorlast (niedrig vs. hoch). Ein hohe Tumorlast war durch folgende Kriterien gekennzeichnet: • Vier oder mehr Knochenmetastasen, von denen eine außerhalb der Wirbelsäule und des Beckens lokalisiert sein musste UND/ODER • Viszerale Metastasen (z. B. Lunge, Pleura, Leber, Nebennieren und andere). Lymphknotenbefall oder Blaseninvasion galten nicht als viszerale Erkrankung. 2. Studienzentrum. 3. Begleitende „antiresorptive“ Therapie (Ja vs. Nein) zur Verzögerung von skelettbezogenen Ereignissen zu Beginn der ADT (Denosumab, Zoledronsäure oder eine andere Therapie mit Dosierungen, die nachweislich skelettbezogene Ereignisse verhindern. Dies umfasste nicht die Anwendung dieser Arzneimittel in niedrigeren Dosen oder Häufigkeiten zur Behandlung oder Vorbeugung von Osteoporose. 4. Komorbiditäten entsprechend der *Adult Comorbidity Evaluation*-27 (ACE-27; 0–1 vs. 2–3).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Frühe geplante Anwendung von Docetaxel (Ja vs. Nein) definiert als Anwendung von Docetaxel in Verbindung mit der Einleitung einer ADT.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines zentralen Randomisierungssystems, entsprechend der unter Item 8b genannten Stratifizierungsfaktoren. Das gesicherte, zentralisierte Randomisierungssystem ordnete einen Patienten entweder dem Enzalutamid-Arm oder dem NSAA-Arm mithilfe einer einfachen Randomisierung (im Verhältnis 1:1) zu, sofern der Unterschied zwischen den Gruppen in der Gesamtanzahl für dieses Stratifikationsprofil des Patienten innerhalb von ± 3 lag. Anderenfalls wurde dieser Patient der Gruppe mit der kleineren Gesamtanzahl zugeordnet.
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 Anweisungen für das Randomisierungssystem im Studienhandbuch waren zu befolgen. Die Bestätigung jeder Randomisierung wurde dem Studienzentrum zur Verfügung gestellt. Einzelpersonen sollten nur einmal in diese Studie randomisiert werden.
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?	Im Rahmen dieser offenen Studie erfolgte keine Verblindung. Die *Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group* betrachtete die nicht verblindeten Wirksamkeitsergebnisse jedoch als hochsensible Informationen und ergriff angemessene Maßnahmen, um sie vertraulich zu behandeln. Der Zugriff auf die Daten der Behandlungszuordnung wurde eingeschränkt, um so eine Verzerrung zu minimieren. Entwürfe von Tabellierungen / Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden für die Überprüfung durch das *Independent Data and Safety Monitoring Committee* unter Verwendung von *Dummy*-Behandlungs-zuweisungen vorbereitet oder über randomisierte Gruppen hinweg aggregiert. Anlässe, in denen Tabellierungen / Analysen von Wirksamkeitsendpunkten entsprechend der tatsächlichen Behandlungszuordnung (für eine Zwischenanalyse und / oder die finale Analyse durch das *Independent Data and Safety Monitoring Committee*) erstellt wurden, sollten dokumentiert werden. Eine zentrale klinische Überprüfung der Ergebnisse der Endpunkte wurde durchgeführt, ohne dass die Behandlungszuweisungen in den Überprüfungsergebnissen enthalten waren. Der Zugang zur Analyse-Programmierumgebung war auf befugtes Personal beschränkt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** Die *Intention-to-Treat*-(ITT) Population war definiert als alle Probanden, welche in die Studie randomisiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden. Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population, sofern nicht anderweitig definiert. Die *Safety*-Population war definiert als alle randomisierten Probanden, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Enzalutamid + ADT oder NSAA + ADT) erhalten haben. Die *Safety*-Population wurde für die Sicherheitsanalysen herangezogen. **Allgemeines** Kontinuierliche Daten wurden deskriptiv zusammengefasst, einschließlich Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, 25 %-Perzentil (Q1), Median, 75 %-Perzentil (Q3) und Maximum. Kategoriale Daten wurden nach Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. Eine "Fehlende"-Kategorie wurde für jede kategoriale Variable aufgenommen, um die Anzahl und den Prozentsatz der Patienten mit fehlenden Informationen anzuzeigen, sofern nicht anderweitig angegeben. Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden für die *Time-to-Event*-Variablen dargestellt und die mediane Überlebenszeit wurde mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) geschätzt. **Primärer Endpunkt** Gesamtüberleben Die primäre Analyse des Gesamtüberlebens wurde unter Verwendung von unstratifizierten Analysen durchgeführt. Der Behandlungsunterschied im Gesamtüberleben wurde durch einen unstratifizierten *Log-Rank*-Test bewertet. Das *Hazard Ratio* wurde unter Verwendung eines unstratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modells berechnet. Das mediane Gesamtüberleben und 95 %-KI wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Stratifizierung durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalysen wurden mit allen randomisierten Patienten der ITT-Population durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. **Sekundäre Endpunkte** PSA-progressionsfreies Überleben (PSA-PFS) Die PSA-progressionsfreie Überlebenszeit für jeden Behandlungsarm wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode quantifiziert und mittels eines unstratifizierten *Log-Rank*-Tests verglichen. Ein nichtadjustiertes *Cox-Proportional-Hazard*-Modell wurde zur Schätzung der *Hazard Ratio* (mit 95 %-KI) verwendet. Klinisches progressionsfreies Überleben Das klinisch progressionsfreie Überleben wird mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		denselben Methoden wie das PSA-PFS analysiert. Gesundheitsbezogene Lebensqualität Die Analysen zur Lebensqualität umfassen einen primären und einen sekundären Ansatz (nachfolgend beschrieben). Primärer Ansatz: Verschlechterungsfreies Überleben Ein Endpunkt für das verschlechterungsfreie Überleben (DetFS) wird als Marker für den Gesamtnettonutzen während des Behandlungszeitraums konstruiert. Dieser ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten der folgenden Ereignisse: eine Verschlechterung des Gesundheitszustands um 10 Punkte oder mehr gegenüber *Baseline* (ohne anschließende Verbesserung um 10 Punkte oder mehr gegenüber *Baseline*), klinische Progression, Tod oder Behandlungsabbruch. Wenn ein Patient keines dieser Ereignisse aufweist, werden sie zensiert. Der Zensierungszeitpunkt ist der späteste der folgenden Zeitpunkte: letzte Bewertung der Lebensqualität des Patienten; letzte Beurteilung des Patienten während der Behandlungsphase, in welcher der Status der klinische Progression als „Nein“ verzeichnet ist; der maximale Zeitpunkt, an dem bekannt ist, dass der Patient das letzte Mal während der Nachbehandlungs-*Follow-Up*-Phase keine Progression aufwies. Zwei Endpunkte zum progressionsfreien Überleben werden basierend auf dem EORTC QLQ-C30 unter Verwendung verschiedener Marker für die Verschlechterung des Gesundheitszustands abgeleitet: einer unter Verwendung der *Physical Function Scale* ($DetFS_{PF}$) und der zweite unter Verwendung der *General Health Scale* ($DetFS_{GHS}$). Die Behandlungsgruppen werden mit $DetFS_{PF}$ und $DetFS_{GHS}$ unter Verwendung eines nichtstratifizierten *Log-Rank*-Tests verglichen. *Kaplan-Meier*-Kurven werden erstellt und zur Schätzung des medianen DetFS mit 95 %-Konfidenzintervallen verwendet. Eine Schätzung der *Hazard Ratio* für den Behandlungseffekt erfolgt unter Verwendung eines *Cox-Proportional-Hazard*-Regressionsmodells ohne Stratifizierungsfaktoren. Sekundärer Ansatz: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen Die Skalenwerte des QLQ-C30, QLQ-PR25 und EQ-5D werden nach Behandlungsgruppen im Zeitverlauf zusammengefasst. Es ist angedacht, diese anhand eines gemischten Modells für wiederholte Maßnahmen (MMRM) zu analysieren. Das MMRM enthält Kovariablen für *Baseline*, den Behandlungsarm, den Zeitpunkt nach *Baseline* und *Treatment-by-Timepoint*-Interaktionen. Eine verblindete Analyse von (vorläufigen) Lebensqualitätsdaten wird zur Verfeinerung der Analysemethode verwendet. Dies

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beinhaltet: (i) Spezifizierung der Kovarianzstruktur nach Bewertung verschiedener Optionen (einschließlich homogener Varianzen-Kovarianzen und Autoregression) unter Verwendung der *Akaike-Information-Criterion*-Statistik; und (ii) Spezifizierung der Strategie zur Anpassung stark verzerrter Daten (z. B. *Log*-Transformation oder Split zum Median oder anderer logischer Wert mit Analyse des resultierenden kategorialen Endpunkts unter Verwendung eines generalisierten linearen Modells für wiederholte Messungen mit einer *Logit-Link*-Funktion). Qualitäts-adjustiertes Überleben (QAS) Für jede randomisierte Behandlungsgruppe werden Schätzwerte des Qualitätsadjustierten Überlebens innerhalb der Studie berechnet. Dies beinhaltet die Kombination der Lebensqualitäts-Nutzenfunktion, die aus der Analyse der wiederholten Messungen des EQ-5D, die bis zur Beendigung der Behandlung mit der *Time-to-Treatment-Cessation*-Funktion unter Verwendung der *Kaplan-Meier*-Methode gesammelt wurden, geschätzt wird; und die Kombination der Lebensqualitäts-Schätzwerte für die Beendigung der Nachbehandlung (aus externen Quellen) mit der nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzten *Survival-Post-Treatment-Cessation*-Funktion. Die QAS-Schätzungen werden zu dem Zeitpunkt trunkiert, zu dem einer der Arme < 10 % der Patienten unter Risiko aufweist. Die Konfidenzintervalle werden mithilfe der *Bootstrapping*-Methode konstruiert. Die Anwendbarkeit von Ansätzen zur Ableitung von Nutzwerten aus dem EORTC QLQ-C30 als Alternative zum EQ-5D kann auch in Sensitivitätsanalysen untersucht werden. <u>Gesundheits-*Outcomes* im Verhältnis zu den Kosten (inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation)</u> Australische Kosteneinheiten werden auf die Ressourcennutzungsdaten angewendet, um die Kostendifferenz innerhalb der Studie (in australischen Dollar) zwischen den randomisierten Armen zu schätzen. Eine innerhalb der Studie vorgenommene Schätzung der Kosten-Effektivität der zusätzlichen Verabreichung von Enzalutamid zur Standardbehandlung wird anhand der Kostendifferenz im Verhältnis zum qualitäts-adjustierten Überlebensunterschied (QAS) berechnet. Es wird untersucht, ob eine Extrapolation über die im Rahmen der Studie vorgenommene Schätzung der Kosten-Effektivität mithilfe von Modellierungsmethoden möglich ist. <u>Sicherheit</u> Unerwünschte Ereignisse (UEs) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) werden anhand der erhaltenen Behandlung und der CTCAE-Kriterien einschließlich *System Organ Class*, PT und

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>(schlechtestem) Grad tabellarisch aufgeführt.

NCI-CTCAE v 4.03 wurde verwendet, um die Intensität von UEs während der Behandlung, bei Progression und 30 bis 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu klassifizieren.
Diese Begriffe wurden dann MedDRA v 21.0 zugeordnet.

Darüber hinaus wurden die folgenden Informationen nach Behandlungsgruppe und insgesamt zusammengefasst:
• Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit SUEs jeglichen Grades
• Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit UEs Grad 3 oder 4
• Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit Studienmedikations-bezogenen SUEs, Studienmedikations-bezogenen SUEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, und mit Studienmedikamenten in Zusammenhang stehenden tödlichen SUEs
• Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit SUEs, die zu Dosisreduktion, Dosisunterbrechung und Absetzen des Studienmedikaments führen
• Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit tödlichen SUEs
• Anzahl und Prozentsatz der Todesfälle.

Die obigen Informationen wurden in einer Gesamttabelle zusammengefasst. Für die Safety-Population wurden zusätzliche Tabellen erstellt, geordnet nach System Organ Classes und PT.
Es wurde eine allgemeine Übersichtstabelle zu den unerwünschten Ereignissen mit Grad 3 oder 4 und SUEs von besonderem Interesse mit jeglichem Grad erstellt, sowie die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten nach Kategorie und Behandlung zusammengefasst, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit Grad 3 oder 4 und SUE von besonderem Interesse meldeten.
Für die Safety-Population wurden zusätzliche Tabellen erstellt, in denen die einzelnen UEs mit Grad 3 oder 4 und SUEs jeglichen Grades von besonderem Interesse aufgeführt sind.</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Die Konsistenz des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben wird übergreifend anhand präspezifizierter Subgruppen, welche anhand der Stratifikationsfaktoren und der Baseline-Charakteristika definiert wurden, evaluiert.

<table><tr><th>Subgruppe</th><th>Definition ENZAMET</th></tr><tr><td>Gleason-Score</td><td>≤ 7 vs. 8–10</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Alter</td><td>< 70 vs. ≥ 70</td></tr>
<tr><td>Performance Status</td><td>0 vs. 1–2</td></tr>
<tr><td>Viszerale Erkrankung</td><td>Ja vs. Nein</td></tr>
<tr><td>Vorhergehende lokale Behandlung</td><td>Ja vs. Nein</td></tr>
<tr><td>Hohe Tumorlast</td><td>Ja vs. Nein</td></tr>
<tr><td>Frühe Docetaxel-Therapie</td><td>Ja vs. Nein</td></tr>
<tr><td>Antiresorptive Therapie</td><td>Ja vs. Nein</td></tr>
<tr><td>ACE-27</td><td>0–1 vs. 2–3</td></tr>
<tr><td>Region</td><td>Australien und Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika</td></tr>
</table>

Die Konsistenz des Behandlungseffektes auf das PSA-PFS und das klinische PFS werden ebenfalls über dieselben Subgruppen hinweg evaluiert. Die Studienzentren werden für diese Analysen nach geographischen Regionen gruppiert. Die Effekte von Enzalutamid bei Patienten, welche mit einer frühen Docetaxel-Therapie behandelt wurden, sind dabei von besonderem klinischem Interesse.

Für die folgenden Subgruppen von Interesse wurden Analysen der UEs mit Grad 3 oder 4 und SUEs jeglicher Grade durchgeführt: Docetaxel-Chemotherapie-Strata (Ja vs. Nein). Eine Übersicht über die UEs mit Grad 3 oder 4 und SUEs wurde für jede Subgruppe nach Behandlungsarm und insgesamt dargestellt und bestand aus der Anzahl und dem Prozentsatz der Patienten, bei denen die folgenden Kategorien auftraten: UEs mit NCI-CTCAE Grad 3 oder 4; jegliche SUE; und jegliche tödliche SUE. Für jede Subgruppe wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit UEs Grad 3 oder 4 und SUEs nach PT angegeben.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie ENZAMET (Abbildung 178)</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>a) Randomisiert (entspricht der ITT-Population):
- Enzalutamid + ADT: 563
- NSAA + ADT: 562

b) Behandlung erhalten (entspricht der Safety-Population):
- Enzalutamid + ADT: 563
- NSAA + ADT: 558

c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (entspricht der ITT-Population):
- Enzalutamid + ADT: 563
- NSAA + ADT: 562</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie ENZAMET (Abbildung 178)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Im Zeitraum von 31. März 2014 bis 24. März 2017 (letztes Datum der Randomisierung) wurden insgesamt 1.125 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Studie randomisiert. Das Datum des *Data Cutoff* war der 28. Februar 2019. Die Langzeit-Nachbeobachtung erfolgte alle 12 Wochen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie dauert noch an, da eine finale Analyse für den primären Endpunkt geplant ist. Die Nachbeobachtung der Patienten dauert noch an. Das Studienende ist für Dezember 2020 geplant. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich alle auf eine Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 28. Februar 2019.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

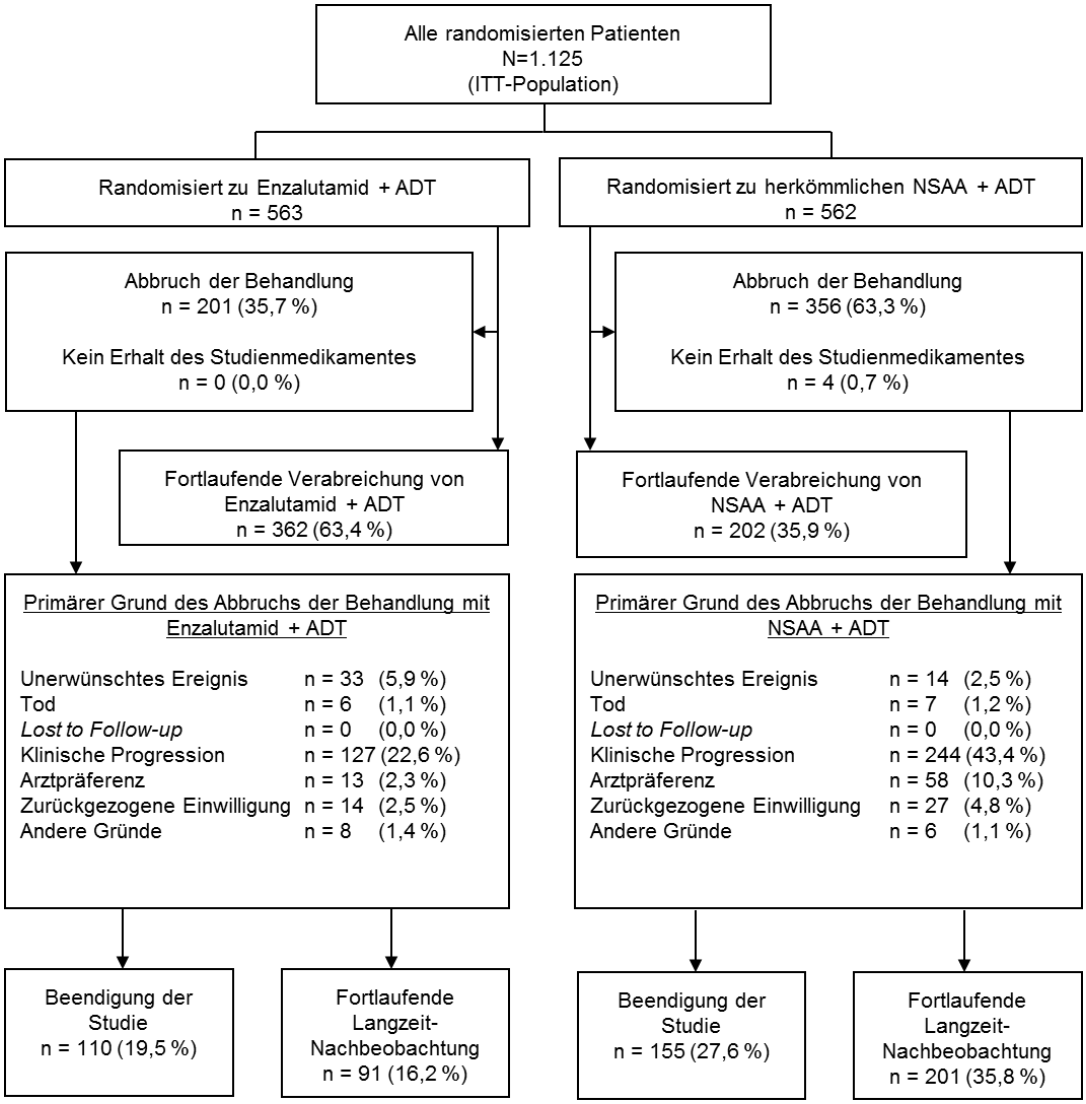


Abbildung 178: Patientenfluss der Studie ENZAMET (ITT-Population)

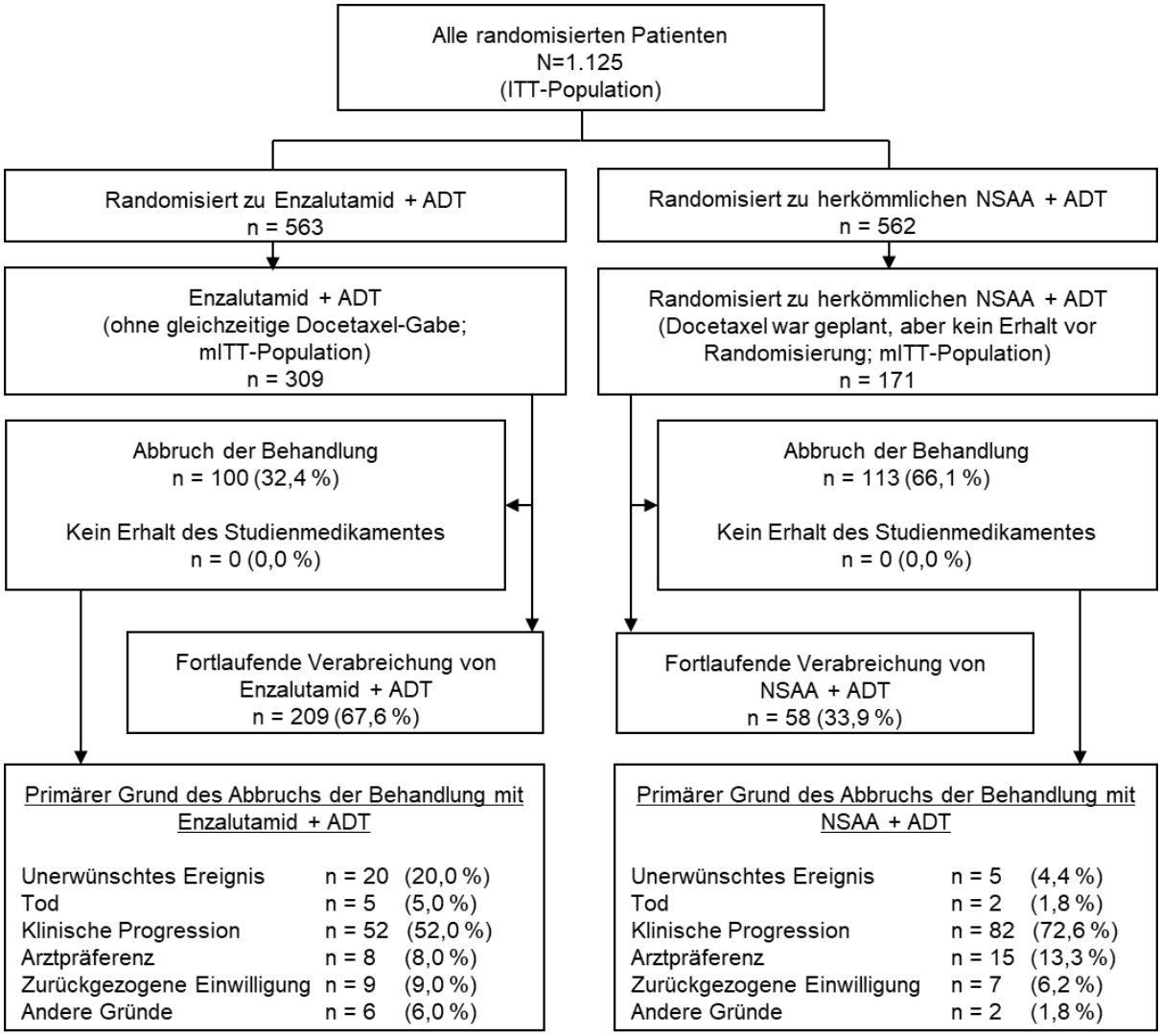


Abbildung 179: Patientenfluss der Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population)

Tabelle 4-289 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ARCHES

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie ARCHES ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT bei Patienten mit mHSPC. Alle Patienten mussten ihre ADT im Studienverlauf beibehalten (LHRH-Agonisten/-Antagonisten, sofern keine operative Kastration in der Vergangenheit durchgeführt wurde). **Primäres Zielkriterium** Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT, erhoben anhand des radiographisch progressionsfreien Überlebens (gemäß unabhängigen zentralen Review). **Sekundäre Zielkriterien** Beurteilung des Vorteils von Enzalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT, erhoben anhand folgender Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE) • Zeit bis zur Kastrationsresistenz • Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität • Zeit bis zur Verschlechterung der Harnsymptome • Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • PSA progressionsfreies Überleben (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* [PCWG2]-Kriterien) • PSA-Nichtnachweisbarkeitsrate (< 0,2 ng/ml) **Weitere Zielkriterien** Beurteilung des Vorteils von Enzalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT, erhoben anhand folgender Endpunkte: • Objektive Ansprechrate • Zeit bis zur Schmerzprogression **Sicherheit** Beurteilung der Sicherheit von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT, erhoben anhand folgender Endpunkte:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (*Treatment-Emergent Adverse Event*) • klinische Laborwerte • Vitalzeichen und Gewicht • 12-Kanal-Elektrokardiogramm **Exploratives Studienziel** (nur für nordamerikanische Studienzentren): • Mutationsstatus im Plasma von Genen, die möglicherweise mit der Resistenz von Enzalutamid + ADT zusammenhängen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Gabe von 160 mg Enzalutamid plus ADT pro Tag gegenüber der oralen Gabe von Placebo plus ADT bei Patienten mit metastasiertem Hormon-sensitivem Prostatakarzinom. Das Zuteilungsverhältnis auf die beiden Behandlungsgruppen betrug 1:1, mit 574 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm gegenüber 576 Patienten im Placebo + ADT-Arm. Im Anschluss an die doppelblinde Phase erfolgte eine (optionale) offene Weiterführung der Studie.

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll ist auf den 10. November 2015 datiert. Insgesamt wurden sechs Änderungen vorgenommen (vgl. Appendix 13.1.1 des Studienberichts), wovon drei substanziell waren und deren wesentliche Punkte im Folgenden kurz dargestellt werden. Keine der Änderungen beeinträchtigte die Patientensicherheit bzw. die Integrität der Studie.
		
		<u>Substanzielles Amendement 1 (02. Juni 2016):</u>
		• Aufnahme von zwei Ausschlusskriterien, um Patienten auszuschließen, welche
		  o Bisphosphonate oder Denosumab nicht in stabiler Dosis (außer bei Diagnose einer Osteoporose) erhalten hatten und
		  o eine Überempfindlichkeitsreaktion bezüglich einer der Komponenten der Arzneimittelkapsel gezeigt hatten.
		• Überarbeitung der Informationen zum Prüfarzneimittel, um Informationen bezüglich der Formulierung der Tabletten zu entfernen und Informationen bezüglich der Kapselformulierung von Prüfarzneimittel und Placebo hinzuzufügen (chemische Bezeichnung, physikalische Beschreibung und Lagerungsanforderungen).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Substanzielles Amendement 2 (14. Dezember 2017): • Überarbeitung der Anzahl der für den primären Endpunkt erforderlichen Ereignisse, um zu berücksichtigen, dass die primäre Analyse stattfinden sollte, sobald 262 Ereignisse der radiographischen Krankheitsprogression durch einen unabhängigen zentralen Review der Bildgebung bestätigt wurden. Alle sekundären Endpunkte sollten zum Zeitpunkt der primären Analyse ausgewertet werden (und sind mit Ausnahme des Gesamtüberlebens als final anzusehen). • Spezifizierung eines schrittweisen Ansatzes für das statistische Testen der wichtigsten sekundären Endpunkte. Es wurde eine parallele Teststrategie durchgeführt. Dabei wurde das Signifikanzniveau zwischen dem Gesamtüberleben (mit einer zugewiesenen Typ I-Fehlerrate von 0,04) und den anderen vier Endpunkten (mit zugewiesenen Typ I-Fehlerraten von 0,01) aufgeteilt, um die zweiseitige Typ I- *Family-Wise-Error-Rate* von 0,05 nicht zu überschreiten. Falls die Interimsergebnisse der Analyse des Gesamtüberlebens statistisch signifikant waren, wurden keine weiteren Analysen des Gesamtüberlebens durchgeführt. • Festlegung, dass die Entblindung der Zuweisung der Studienbehandlung vorgenommen werden konnte, sofern ein Patient aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung die Studie abbrach und nach Ansicht des Prüfarztes diese Information erforderlich war, um den weiteren Therapieverlauf zu bestimmen. Substanzielles Amendement 3 (10. Dezember 2018) • Es wurde eine *Open-Label*-Verlängerungsperiode hinzugefügt. Nach der Entblindung am Ende der doppelblinden Phase und dem Nachweis eines statistisch signifikanten Vorteils von Enzalutamid gegenüber Placebo zusätzlich zu einer ADT, wie durch den primären Endpunkt beurteilt, konnten alle in Frage kommenden Patienten im Rahmen der Studie im Ermessen des Patienten und des Prüfarztes offen mit Enzalutamid behandelt werden. • Spezifische Beurteilungen der Lebensqualität in Bezug auf die Verschlechterung der Harnsymptome und der Lebensqualität wurden zu den sekundären Endpunkten hinzugefügt.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Die Mehrheit der Patienten wurde unter der Protokoll-Version 2.0 einschließlich des substanziellen Amendements 1 eingeschlossen. Die Anzahl an Patienten, welche unter den verschiedenen Protokollversionen eingeschlossen wurde, beeinträchtigte den Ausgang der Studie nicht.
<table>
<tr><th>Protokoll-Version</th><th>Enzalutamid + ADT (n = 574) n (%)</th><th>Placebo + ADT (n = 576) n (%)</th><th>Screening-Fehler (n = 282) n (%)</th><th>Total (n = 1.432) n (%)</th></tr>
<tr><td>Version 1.0, Original-protokoll</td><td>2 (0,3)</td><td>2 (0,3)</td><td>4 (1,4)</td><td>8 (0,6)</td></tr>
<tr><td>Version 2.0, Substantielles Amendement 1</td><td>572 (99,7)</td><td>574 (99,7)</td><td>278 (98,6)</td><td>1.424 (99,4)</td></tr>
</table>
Drei länderspezifische nicht-substanzielle Protokolländerungen wurden während der Studie implementiert. Eine nicht-substanzielle Änderung wurde am 21. April 2016 eingeführt, um eine histologische Diagnose des Adenokarzinoms der Prostata (vgl. Einschlusskriterium 3) für die Aufnahme in die Studie in Frankreich zu verlangen. Eine zweite nicht-substanzielle Änderung wurde ebenfalls am 21. April 2016 auf Antrag der schwedischen Arzneimittelagentur umgesetzt, um eine präzise Nutzen-Risiko-Bewertung und die Risikominimierungsstrategie bereitzustellen, welche der Sponsor während der gesamten Studie beibehalten würde. Eine dritte und letzte nicht-substantielle Änderung wurde am 04. Oktober 2017 für Kanada und die USA umgesetzt. Ein explorativer Endpunkt zur Messung von genetischen Mutationen in Zusammenhang mit der Resistenz von Enzalutamid + ADT wurde dem Studienprotokoll hinzugefügt. Genmutationen sollten in Plasmaproben untersucht werden, bei denen zusätzliche 10 ml Blut zum Zeitpunkt der Randomisierung, zu Woche 49, und nach Beendigung der Studienbehandlung gesammelt werden mussten. Dies galt nur für diejenigen Patienten, die der Teilnahme an dieser optionalen explorativen Analyse zugestimmt hatten.</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Probanden / Patienten</td><td></td></tr>
<tr><td>4a</td><td>Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten</td><td>Einschlusskriterien
Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden für die Teilnahme an der Studie berücksichtigt:
1. Eine von der Institutionellen Prüfungskommission (Institutional Review Board (IRB)) / unabhängigen Ethikkommission (Independent Ethics Committee (IEC)) genehmigte schriftliche Einverständnis-erklärung und Datenschutzerklärung gemäß nationaler Vorschriften (z. B. Health-Insurance-</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Portability- Accountability-Act-Zulassung für US-Studienzentren) musste vom Patienten oder dessen gesetzlich bevollmächtigtem Vertreter vor allen studienbezogenen Verfahren (einschließlich des Absetzens unzulässiger Medikamente, sofern zutreffend) eingeholt werden. 2. Patient galt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung nach lokalen Vorschriften als Erwachsener. 3. Diagnose eines histologisch oder zytologisch bestätigten Adenokarzinoms der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung, Siegelringzellen oder kleinzellige Merkmale in der histologischen Untersuchung. Speziell für in Frankreich eingeschriebene Patienten war eine histologische Diagnose erforderlich. 4. Metastasiertes Prostatakarzinom dokumentiert durch ein positives Knochenszintigramm (bei Knochenerkrankungen) oder Metastasen mittels Computertomographie- oder Magnetresonanztomographie-Aufnahmen (bei weichem Gewebe). Patienten, deren Krankheitsausbreitung auf regionale Beckenlymphknoten beschränkt war, waren nicht zugelassen. 5. Nach der Randomisierung zu Tag 1 wurde eine ADT mit einem Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon-Agonisten oder -Antagonisten während der Studienbehandlung aufrechterhalten oder der Patient wies eine vorherige bilaterale Orchiektomie (d. h. eine medizinische oder chirurgische Kastration) auf. 6. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* von 0 oder 1 zum Zeitpunkt des *Screenings*. 7. Geschätzte Lebenserwartung nach Einschätzung des Prüfarztes von ≥ 12 Monaten. 8. Fähigkeit, die Studienmedikation zu schlucken und die Studienanforderungen zu erfüllen. 9. Sexuell aktive männliche Patienten und deren weibliche Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten zwei akzeptierte Empfängnisverhütungsmethoden (eine davon musste ein Kondom als Barrieremethode sein) ab dem Zeitpunkt des *Screenings* bis drei Monate nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation anwenden. Zwei akzeptiere Verhütungsmethoden schlossen ein Kondom (Barrieremethode war erforderlich) und eine der folgenden ein: • Konsequente und korrekte Anwendung etablierter, ordnungsgemäßer hormoneller Verhütungsmittel, die den Eisprung der Partnerin hemmen; • Etabliertes Intrauterinpessar oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Intrauterinsystem durch die Partnerin; • Tubenligatur der Partnerin mindestens sechs Monate vor der *Screening*-Visite des Patienten; • Vasektomie oder eine weitere Methode die zur Unfruchtbarkeit führt (z. B. bilaterale Orchiektomie) mindestens sechs Monate vor dem *Screening*; • Kalenderbasierte Verhütungsmethoden (*Knaus-Ogino*-Methode oder Rhythmusmethode nur für in Japan eingeschriebene Patienten). 10. Patienten mussten während der Studienteilnahme im Falle eines Geschlechtsverkehrs mit schwangeren Frauen ein Kondom anwenden. 11. Einverständnis des Patienten, vom Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich eines Zeitraums von drei Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation keine Samenspende abzugeben. 12. Einverständnis des Patienten, während der Behandlung nicht an einer anderen interventionellen Studie teilzunehmen. Abweichungen von den Einschlusskriterien waren nicht zulässig. **Ausschlusskriterien** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen: 1. Jegliche vorhergehende Pharmakotherapie, Strahlentherapie oder chirurgische Eingriffe bei metastasiertem Prostatakarzinom mit Ausnahme der nachfolgend genannten Optionen: • bis zu drei Monate ADT mit einem LHRH-Agonisten oder -Antagonisten oder Orchiektomie mit oder ohne antiandrogener Begleitmedikation vor Tag 1, mit keiner radiographischen Evidenz einer Krankheitsprogression oder steigender PSA-Levels vor Tag 1; • eine Behandlungsfolge palliativer Strahlentherapie oder chirurgische Therapie zur Symptombehandlung der metastasierten Erkrankung (M1), sofern diese mindestens vier Wochen vor Tag 1 durchgeführt wurde; • bis zu sechs Zyklen einer Docetaxel-Therapie, deren finale Verabreichung innerhalb von zwei Monaten vor Tag 1 abgeschlossen war und keine Evidenz für eine Krankheitsprogression während oder nach Abschluss der Docetaxel-Therapie vorlag; • bis zu sechs Monate ADT mit einem LHRH-Agonisten oder -Antagonisten oder Orchiektomie mit oder ohne antiandrogene

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Begleitmedikation vor Tag 1 sofern eine Docetaxel-Behandlung erfolgte, mit keiner radiographischen Evidenz einer Krankheitsprogression oder steigender PSA-Levels vor Tag 1; • vorhergehende ADT, welche für eine Dauer von < 39 Monaten und > 9 Monate vor der Randomisierung als neoadjuvante / adjuvante Therapie verabreicht wurde; 2. Ein größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten vier Wochen vor Tag 1. 3. Behandlung mit 5α-Reduktase-Inhibitoren (Finasterid, Dutasterid) innerhalb von vier Wochen vor Tag 1. 4. Östrogen-, Cyproteronacetat- oder Androgenbehandlung innerhalb von vier Wochen vor Tag 1. 5. Systemische Glukokortikoid-Therapie mit mehr als der Äquivalenzdosis von 10 mg / Tag Prednison zur Behandlung eines Prostatakarzinoms innerhalb von vier Wochen vor Tag 1. 6. Phytopharmazeutische Behandlung innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 mit bekannter hormoneller, gegen ein Prostatakarzinom gerichteten, Wirkung und / oder bekanntem Effekt, den PSA-Wert zu senken. 7. Vorhergehende Therapie mit Aminoglutethimid, Ketoconazol, Abirateronacetat oder Enzalutamid zur Behandlung des Prostatakarzinoms oder Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer Prüfsubstanz, welche den Androgenrezeptor oder die Androgensynthese hemmt (z. B. TAK-700, ARN-509, ODM-201). 8. Einnahme der Prüfsubstanz innerhalb von vier Wochen vor Tag 1. 9. Bekanntes oder vermutetes Vorhandensein von Hirnmetastasen oder einer aktiven leptomeningealen Erkrankung. 10. Anamnese eines anderen invasiven Karzinoms innerhalb der letzten drei Jahre vor dem *Screening*, mit Ausnahme einer kompletten Remission und einer geringen Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv gemäß Einschätzung des Prüfarztes. 11. Absolute Neutrophilenzahl von < 1.500/µl, Thrombozytenzahl von < 100.000/µl oder Hämoglobingehalt von < 10 g/dl (6,2 mmol/l) zum Zeitpunkt des *Screenings*. Dabei durften die Patienten keine Wachstumsfaktoren innerhalb der letzten sieben Tage oder Bluttransfusionen innerhalb der letzten 28 Tage vor der Bestimmung der hämatologischen Laborwerte zum Zeitpunkt des *Screenings* erhalten haben. 12. Gesamtbilirubin ≥ 1,5-fach des oberen Wertes des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Normbereichs (*Upper Limit of Normal* [ULN]) (außer bei Patienten mit dokumentierter *Morbus Meulengracht*) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ≥ 2,5-fach des oberen Wertes des Normbereichs zum Zeitpunkt des *Screenings*. 13. Kreatininwert von > 2 mg/dl (177 µmol/l) zum Zeitpunkt des *Screenings*. 14. Albuminwert < 3,0 g/dl (30 g/l) zum Zeitpunkt des *Screenings*. 15. Anamnese eines Krampfanfalls oder anderer Beschwerden, welche die Entstehung eines Krampfanfalls begünstigen (z. B. vorheriger kortikaler Schlaganfall oder signifikantes Hirntrauma, zerebrale arteriovenöse Malformation). 16. Anamnese eines Bewusstseinsverlusts oder einer transitorischen ischämischen Attacke innerhalb der letzten 12 Monate vor Tag 1. 17. Vorliegen einer klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankung, einschließlich eine der Folgenden: • Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate vor dem *Screening*; • instabile Angina pectoris innerhalb der letzten drei Monate vor dem *Screening*; • kongestive Herzinsuffizienz gemäß *New York Heart Association* (NYHA)-Stadium III oder IV oder Anamnese einer kongestiven Herzinsuffizienz gemäß NYHA-Stadium III oder IV, sofern nicht innerhalb der letzten drei Monate vor Randomisierung mittels Echokardiogramm oder gegateter Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von ≥ 45 % nachgewiesen werden konnte; • Anamnese einer klinisch bedeutsamen ventrikulären Arrhythmie (z. B. anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, *Torsades de pointes*). • Anamnese eines AV-Blocks 2. Grades Typ Mobitz II oder 3. Grades ohne dauerhaften Herzschrittmacher; • Hypotonie mit einem systolischen Blutdruck < 86 mmHg zum Zeitpunkt des *Screenings*; • Bradykardie mit einer Herzfrequenz von ≤ 45 Herzschlägen pro Minute im Elektrokardiogramm zum Zeitpunkt des *Screenings*; • unkontrollierte Hypertonie, nachgewiesen durch mindestens zwei aufeinanderfolgende Blutdruckmessungen mit einem systolischen Blutdruck > 170 mmHg oder einem

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>diastolischen Blutdruck > 105 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings;
18. Vorliegen einer gastrointestinalen Störung, welche die Resorption beeinflusst.
19. Jegliche gleichzeitig vorliegende Erkrankung, Infektion oder Komorbidität, welche nach Meinung des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigte, den Patienten einem übermäßigen Risiko aussetzte oder die Interpretation der Daten erschwerte.
20. Verabreichung von Bisphosphonaten oder Denosumab innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1, sofern dies nicht in stabiler Dosis oder zur Behandlung einer diagnostizierten Osteoporose geschah.
21. Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem Arzneimittelwirkstoff oder einem anderen Bestandteil der Arzneimittelkapsel, einschließlich Labrasol®, Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol.

Abweichungen von den Ausschlusskriterien waren nicht zulässig.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Diese multinationale, multizentrische Studie wurde an 204 Studienzentren in 24 Ländern durchgeführt: †
Argentinien (3), Australien (10), Belgien (5), Chile (6), Dänemark (6), Deutschland (5), Finnland (7), Frankreich (12), Großbritannien (1), Israel (6), Italien (9), Japan (19), Kanada (10), Niederlande (8), Neuseeland (5), Polen (6), Rumänien (7), Russische Föderation (11), Schweden (5), Slowakei (7), Spanien (11), Südkorea (6), Taiwan (4), USA (33).
†Anzahl der nationalen Studienzentren jeweils in Klammern</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Die für die Studie geeigneten Teilnehmer wurden am Ende des Screenings in zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert:
1. Enzalutamid + ADT
2. Placebo + ADT
Die Studienteilnehmer erhielten folgende Behandlungen:
<table><tr><th>Enzalutamid + ADT</th><th>Placebo + ADT</th></tr><tr><td>160 mg pro Tag, aufgeteilt in Einzeldosen 4 x 40 mg (Weich-kapsel oder Tablette), orale Einnahme, 1-mal täglich</td><td>Orale Gabe von Placebokapseln in derselben Art und Häufigkeit wie die Gabe von Enzalutamid, 1-mal täglich</td></tr></table></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studienmedikation sollte durch den Patienten eigenverantwortlich zu Hause möglichst zur selben Zeit jeden Tag eingenommen werden. Die Einnahme konnte zum Essen, aber auch unabhängig von einer Mahlzeit, erfolgen. Die Patienten durften versäumte oder erbrochene Dosen nicht nachholen. Die Dosierung sollte am nächsten Tag, sofern nicht anders angewiesen, fortgesetzt werden. Während der Studie konnten Patienten, bei denen ein mit dem Prüfpräparat assoziiertes behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis mit Grad 3 oder Grad 4 nach den *National Cancer Institute* (NCI)-*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Richtlinien (Version 4.03) (mit Ausnahme der UE-Toxizität für Leberfunktionstests) auftrat und das nicht durch angemessene medizinische Intervention und / oder Dosisreduktion verbessert werden konnte, die medikamentöse Behandlung der Studie für eine Woche oder bis zur Verbesserung des Toxizitätsgrads auf Grad 2 oder niedriger unterbrechen. Das Studienmedikament konnte anschließend mit der ursprünglichen Dosis (160 mg / Tag) oder einer reduzierten Dosis (120 oder 80 mg / Tag) wieder eingenommen werden. Bei einem Neustart mit einer niedrigeren Dosis oder einer Unterbrechung von mehr als zwei Wochen musste der medizinische Monitor hinzugezogen werden. Nach einer auf der Patiententoleranz basierenden Dosisreduktion konnte das Prüfpräparat nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Maximaldosis von 160 mg / Tag erhöht werden. Enzalutamid sollte während der Beurteilung von Symptomen mit Verdacht auf ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrtheit, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen, mit oder ohne assoziierten Bluthochdruck) abgesetzt werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primärer Endpunkt</u>** • Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS; basierend auf zentralem Review) **<u>Sekundäre Endpunkte</u>** • Gesamtüberleben (OS) • Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE) • Zeit bis zur Kastrationsresistenz • Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität • Zeit bis zur Verschlechterung der Harnsymptome • Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • PSA progressionsfreies Überleben (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* [PCWG2]-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kriterien) • PSA-Nichtnachweisbarkeitsrate (< 0,2 ng/ml) • Objektive Ansprechrate • Zeit bis zur Schmerzprogression **Andere Wirksamkeitsendpunkte** • Kombiniertes Ansprechen (Weichteilgewebemetastasen und Knochenmetastasen) • PSA-Reduktion **Sicherheitsendpunkte** • Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (*Treatment-Emergent Adverse Event*; Häufigkeit, Schweregrad, Folgen der UE, kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation) • klinische Laborwerte (Hämatologie, Biochemie, Prostataspezifisches Antigen (PSA) und Testosteron) • Vitalzeichen (systolischer und diastolischer Blutdruck, Puls und Körpertemperatur) und Gewicht • 12-Kanal-Elektrokardiogramm **Explorativer Endpunkt (nur für nordamerikanische Studienzentren)** • Mutationsstatus im Plasma von Genen, die möglicherweise mit der Resistenz von Enzalutamid + ADT zusammenhängen **Definition der zentralen Zielkriterien** Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS; basierend auf zentralem Review) rPFS-Ereignisse wurden wie folgt als objektiver Nachweis für die radiographische Krankheitsprogression (gemessen durch einen unabhängigen zentralen Review oder Tod) definiert: • Tod aus jeglichem Grund innerhalb von 24 Wochen (zwei Scan-Zyklen) nach Absetzen des Prüfpräparats • Eine radiographische Progression war definiert nach *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1 für Weichteilerkrankungen oder das Auftreten von zwei oder mehr neuen Knochenmetastasen in der Knochenszintigraphie (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*-Kriterien). Das radiographische progressionsfreie Überleben wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum frühesten objektiven Nachweis einer radiographischen Progression zu jeglichem Zeitpunkt oder Todeseintritt bis zu 24 Wochen nach dem Absetzen der Studienmedikation ohne dokumentierte radiographische Progression, je

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat, gemessen. Bei Patienten ohne ein rPFS-Ereignis wurde das radiographisch progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren radiologischen Beurteilung vor dem Stichtag der Datenanalyse zensiert. Bei Patienten ohne radiologische Untersuchung zu *Baseline*, bei Patienten ohne radiologische Untersuchung nach *Baseline* und bei Patienten mit allen radiologischen Untersuchungen nach *Baseline*, die als „nicht auswertbar" (*not evaluable*) dokumentiert waren, wurde das rPFS zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <u>Gesamtüberleben</u> Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen. Für Patienten, welche zum Zeitpunkt des Datenschnittes (*Cut-Off*) noch am Leben waren, wurde die Gesamtüberlebenszeit zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem der Patient am Leben war oder dem Datum des Datenschnittes der Analyse, je nachdem was zuerst eintrat, zensiert. <u>Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)</u> Die Zeit bis zum Auftreten des ersten SSE war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SSE. Ein SSE war definiert als Radiotherapie des Knochens, eine Operation am Knochen, eine klinisch offensichtliche pathologische Knochenfraktur oder Rückenmarkkompression) vor dem Zeitpunkt des Stichtages der Datenanalyse. Bei Patienten mit keinem SSE zum Zeitpunkt des Stichtags der Datenanalyse wurde die Zeit bis zum ersten SSE zum Zeitpunkt der letzten Visite oder der Randomisierung zensiert, je nachdem, welches Ereignis als letztes eintrat. <u>Zeit bis zur Kastrationsresistenz</u> Die Zeit bis zur Kastrationsresistenz war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten kastrationsresistenten Ereignis. Ein kastrationsresistentes Ereignis war definiert als das Auftreten einer radiographischen Krankheitsprogression gemäß unabhängigem zentralen Review, PSA-Progression, oder eines symptomatischen skelettalen Ereignisses, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat, mit Testosteronwerten auf Kastrationsniveau (< 50 ng/dl). Da der Testosteronwert zu *Baseline* nicht berichtet wurde, wurde ein Testosteronspiegel von < 50 ng/dl bis zur ersten Messung nach *Baseline* angenommen. Die letzte Messung des Testosteronwertes vor oder zum Zeitpunkt einer radiographischen Krankheitsprogression gemäß unabhängigem Review, PSA-Progression oder eines skelettalen Ereignisses wurde zur Festlegung eines kastrationsresistenten Ereignisses herangezogen. Bei Patienten ohne dokumentiertes kastrationsresistentes

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignis wurde die Zeit bis zur Kastrationsresistenz auf das aktuellste Datum der letzten radiographischen Messung, der letzten PSA-Probe vor dem Start jeglicher neuen Prostatakarzinomtherapie und vor zwei oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten PSA-Messungen (sofern zutreffend) oder das Datum der letzten Visite zensiert. Die Zeit bis zur Kastrationsresistenz wurde bei allen Patienten mit fehlender radiographischer Untersuchung zu *Baseline*, mit fehlender radiographischer Untersuchung nach *Baseline*, mit allen radiographischen Untersuchungen nach *Baseline*, welche als „nicht auswertbar“ dokumentiert waren, mit fehlenden PSA-Ergebnissen zu *Baseline* und mit fehlenden PSA-Ergebnisse nach *Baseline* auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <u>Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität</u> Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt, an dem ein Absinken von ≥ 10 Punkten der FACT-P-Gesamtpunktzahl im Vergleich zu *Baseline* erfasst wurde. Die FACT-P-Gesamtpunktzahl ist die Summe aller fünf Subskalen-Scores des FACT-P-Fragebogens. Bei Patienten ohne eine Verschlechterung des FACT-P, wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität zum Zeitpunkt zensiert, an dem die letzte FACT-P-Gesamtpunktzahl berechnet wurde. Bei Patienten, bei denen zu *Baseline* oder nach *Baseline* keine FACT-P- Gesamtpunktzahl vorlag, wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. *Patient Reported Outcomes (PRO)* Die Daten zu den *Patient Reported Outcomes* wurden entsprechend eines Zeitplans für die Messung erhoben. • Der *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P)-Fragebogen ist ein multidimensionales Messinstrument, welches speziell für Prostatakarzinompatienten entwickelt wurde. Er besteht aus 27 Kernfragen (Items), welche die Patientenfunktionen in vier Domänen (physikalisches Wohlbefinden, soziales / familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden) ermitteln und einer fünften Domäne, welche in 12 Fragen die prostataspezifische Krankheitssymptomatik abbildet. Jede Frage wird auf einer fünfstufigen *Likert*-Skala von 0–4 bewertet. Die Berechnung der Subskala-*Scores* und der FACT-P-Gesamtpunktzahl (d. h. die Summe aller fünf Subskalen-*Scores*) erfolgt über Summenwertbildung, die Auswertung anhand von Vergleichswerten (vgl. statistischer Analyseplan zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie ARCHES für nähere Details). Die FACT-P-Gesamtpunktzahl wurde nur berechnet, sofern die Gesamtantwortquote größer als 80 % war (d. h. falls mindestens 32 der 39 Items beantwortet wurden) und kein Subskalen-*Score* fehlte. • Der *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* (EQ-5D-5L)-Fragebogen ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Patienten beantworten Fragen zu fünf Domänen („Beweglichkeit / Mobilität“, „Selbstversorgung“, „Alltägliche Tätigkeiten“, „Schmerz / körperliche Beschwerden“ sowie „Angst/ Niedergeschlagenheit“), welche jeweils anhand einer 5-Punkte-Skala („kein Problem“ bis „ernsthaftes Problem“) bewertet werden. Abschließend wird mittels einer Visuellen Analogskala der Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 („denkbar schlechtester Gesundheitszustand“) bis 100 („denkbar bester Gesundheitszustand“) eingeschätzt. Im Rahmen des deskriptiven EQ-5D-5L-Systems werden sogenannte EQ-5D-*Health States* definiert. Je nach *Level* wird jeder Dimension eine Ziffer zugeordnet, sodass man eine 5-stellige Zahlenkombination erhält, die mittels eines Algorithmus in einen Punktwert umgewandelt werden kann (EQ-5D-5L Index) und den Gesundheitszustand des Patienten abbildet. Ein Indexwert von 1 stellt den bestmöglichen Gesundheitszustand dar, während ein Indexwert von < 0 (variabel) den schlechtmöglichsten Gesundheitszustand repräsentiert. • Der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire 25* (QLQ-PR25), ein krankheitsspezifisches Modul des EORTC QLQ-C30, wurde spezifisch zur Beurteilung der Lebensqualität von Männern mit Prostatakarzinom entwickelt. Die Patienten schätzen dabei selbst ihren derzeitigen Schmerzzustand anhand von 25 definierten Symptomen in Bezug auf eine Blasenentleerung, Leichtigkeit und Häufigkeit der Blasenentleerung (Miktionsbeschwerden), sowie Beschwerden der Darmfunktion und anderer Probleme während der letzten Woche ein. Die Patienten beantworten 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 erfassten („überhaupt nicht“, „ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wenig“, „ziemlich stark“, „sehr stark“). Höhere Punktzahlen repräsentieren eine höhere Funktionalität in den zwei sexuellen Domänen aber mehr Symptome (d. h. eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität) in den Symptomskalen. • Der *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF)-Schmerzfragebogen ist ein validiertes Instrument, um das Schmerzniveau, die Auswirkung des Schmerzes auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Verwendung von Analgetika patientenberichtet zu erheben. Der in dieser Studie verwendete BPI-SF ist die Kurzform mit neun Fragen. Der BPI verwendet einfache numerische Bewertungsskalen von 0 („kein Schmerz“) bis 10 („stärkste vorstellbare Schmerzen“), wobei höhere Bewertungen einen höheren Schmerz- oder Beeinträchtigungsgrad darstellen. <u>Zeit bis zur Verschlechterung der Harnsymptome</u> Der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-*PR25*, ein krankheitsspezifisches Zusatzmodul des EORTC QLQ-C30, wurde spezifisch zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit Prostatakarzinom entwickelt. Das QLQ-PR25-Zusatzmodul setzt sich aus fünf Multi-Item-Skalen zusammen: Darmsymptomatik, Blasensymptomatik (PRURI), hormonelle behandlungsbezogene Symptomatik, sexuelle Aktivität und Sexualfunktion sowie ein Item zur Erfassung der Inkontinenzhilfe. Die Patienten schätzten dabei ihren derzeitigen Schmerzzustand in 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. Dabei wird das Ausmaß des Auftretens der 25 definierten Symptomen in Bezug auf Darm, Blase und Hormone sowie das Interesse an und das Auftreten von sexueller Aktivität auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Ein höherer *Score* steht dabei für ein höheres („besseres“) Funktionsniveau oder ein höheres („schlechteres“) Symptomniveau, d. h. ein hoher *Score* für sexuelle Aktivität und sexuelle Funktion steht für ein hohes / gesundes Funktionsniveau, ein hoher *Score* für den globalen Gesundheitsstatus / die Lebensqualität stellt eine hohe Lebensqualität dar, aber eine hohe Punktzahl für Harn-, Darm- und behandlungsbedingte Symptome weist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		auf ein hohes Ausmaß an Symptomatik / Problemen hin. Die PRURI-Skala kombiniert häufigkeits- und auswirkungsbezogene Aspekte, sodass sich Schwierigkeiten bei der Interpretation der Bedeutung einer Änderung der PRURI-Skala ergeben. Aus diesem Grund wurde die mPRURI-Skala unter Beibehaltung der drei Items abgeleitet, die sich auf die Häufigkeit und Dringlichkeit des Urins beziehen (Items 31 bis 33). Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt des QLQ-PR25 war die Zeit bis zur Verschlechterung der Harnsymptome. Eine Verschlechterung der Harnsymptome war definiert als ein Anstieg des *Scores* der Harnsymptom-Subskala um ≥ 50 % der Standardabweichung, die für den Subskala-*Score* für Harnsymptome zu *Baseline* beobachtet wurde. Bei Patienten mit einer Verschlechterung der Harnsymptome war die Zeit bis zur Verschlechterung der Harnsymptome definiert als das Zeitintervall zwischen der Randomisierung und der ersten Verschlechterung der Harnsymptome bei jeder Visite nach *Baseline*. Bei Patienten ohne Verschlechterung der Harnsymptome wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der Harnsymptome zum Datum des letzten berechneten Harnsymptom-*Scores* zensiert. Bei Patienten ohne Harnsymptomatik-*Score* zu *Baseline* und bei Patienten ohne Harnsymptomatik-*Score* nach *Baseline* wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der Harnsymptome zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Außerdem wurde die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Harnsymptome definiert als das Zeitintervall bis zur ersten Verschlechterung der Harnsymptome, die durch eine zweite aufeinanderfolgende Bewertung der Verschlechterung bestätigt wurde. <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 zur Verabreichung der ersten Dosis der ersten antineoplastischen Therapie. Die Bewertung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie basierte auf den Informationen, die auf den elektronischen Prüfbogenseiten zur (neuen) Prostatakarzinomtherapie zu allen antineoplastischen Therapien, einschließlich zytotoxischer Therapien und Hormontherapien, gesammelt wurden, die im Anschluss an die Studienmedikation für die Behandlung des Prostatakarzinoms eingeleitet wurden. Bei Patienten, die nach der Randomisierung keine neue antineoplastische Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms erhielten, wurde die Zeit bis zum Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zum Zeitpunkt der letzten Visite oder zum Zeitpunkt der Randomisierung (je

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nachdem, was zuletzt auftrat) zensiert. Zeit bis zur PSA-Progression (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* [PCWG2]-Kriterien) Die Zeit bis zur PSA-Progression wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Beobachtung einer PSA-Progression. Eine PSA-Progression war definiert als ein Anstieg von ≥ 25 % und ein absoluter Anstieg von ≥ 2 ng/ml über den Tiefpunkt (d. h. den niedrigsten gemessenen PSA-Wert nach *Baseline* oder zu *Baseline*), der durch einen zweiten aufeinanderfolgenden Wert mindestens drei Wochen später bestätigt wurde. Es wurden nur Ergebnisse von PSA-Proben berücksichtigt, die vor Beginn jeglicher neuen Prostatakarzinomtherapie nach Beginn der Studienmedikation entnommen wurden. Bei Patienten ohne PSA-Progression wurde die Zeit bis zur PSA-Progression zum Datum der letzten entnommenen PSA-Probe zensiert. Patienten ohne PSA-Progression vor zwei oder mehr fehlenden PSA-Bestimmungen in Folge (d. h. Zeitintervall > 6 Monate / 182 Tage zwischen zwei aufeinanderfolgenden PSA-Proben) wurden zum Zeitpunkt der letzten PSA-Bestimmungen vor den fehlenden Messungen zensiert. Bei Patienten ohne PSA-Wert zu *Baseline* und bei Patienten ohne PSA-Wert nach *Baseline* wurde die Zeit bis zur PSA-Progression zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. PSA-Nichtnachweisbarkeitsrate (< 0,2 ng/ml) Die PSA-Nichtnachweisbarkeitsrate war definiert als der Anteil der Patienten mit nachweisbarem (≥ 0,2 ng/ml) PSA-Wert zu *Baseline*, der während der Studienbehandlung nicht mehr nachgewiesen werden konnte (< 0,2 ng/ml). Es wurden nur Ergebnisse von PSA-Proben berücksichtigt, die vor Beginn jeglicher neuen Prostatakarzinomtherapie entnommen wurden. Bei Patienten mit einem nachweisbaren PSA-Wert zu *Baseline* wurde eine dichotome Variable („Ja“ / „Nein“) abgeleitet, um Patienten mit PSA-Probenergebnissen nach *Baseline* < 0,2 ng/ml ein „Ja“ zuzuweisen. Andernfalls wurde ein „Nein“ zugewiesen. Bei Patienten mit nicht nachweisbarer PSA-Rate zu *Baseline* fehlte diese Variable. Objektive Ansprechrate (ORR) Die ORR wurde berechnet als der Anteil der *Intent-to-Treat* (ITT)-Patienten mit messbarer Erkrankung zu *Baseline*, die ein vollständiges Ansprechen (*complete response;* CR) oder teilweises Ansprechen (*partial response;* PR) bei ihrer Weichteilerkrankung unter Verwendung der RECIST 1.1-Kriterien erzielten, d. h. mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		CR oder PR als bestes RECIST-Gesamtansprechen. Das zeitpunktbezogene Gesamtansprechen nach RECIST wurde durch einen unabhängigen zentralen Review aus den radiographischen Daten / von Prüfärzten zur Verfügung gestellter Bildgebung ermittelt. Bei Patienten mit fehlenden *Target*- und *Non-Target*-Weichteilmetastasen zu *Baseline* wurde das zeitpunktbezogene Gesamtansprechen nach RECIST als „nicht zutreffend“ erfasst, sofern nicht eine eindeutige neue Weichteilmetastasen identifiziert wurde (was als teilweises Ansprechen gewertet wurde) oder die Bildgebung nicht auswertbar war (Ansprechen wurde als „nicht bewertbar“ klassifiziert). Das beste objektive Gesamtansprechen ergab sich aus den durch die Prüfärzte zur Verfügung gestellten radiographischen Daten / Bildgebung, die durch den unabhängigen zentralen Review bewertet wurden. Bei Patienten mit messbaren Weichteilmetastasen zu Studienbeginn (alle Patienten mit mindestens einer *Target*-Metastasen) war das beste RECIST-Gesamtansprechen hinsichtlich der Weichteilerkrankung das beste der zeitpunktbezogenen RECIST-Gesamtansprechen, das zu jeder Zeit während oder am Ende des Behandlungszeitraums und bis zum Beginn jeglicher neuen Prostatakarzinomtherapie nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurde. Für Patienten, die nach oder zum Zeitpunkt des *Cut-Offs* noch in Behandlung waren, konnte das beste RECIST-Gesamtansprechen aus der besten zeitpunktbezogenen Bewertung des RECIST-Gesamtansprechens, welche für die Zeit der Studie bis zum Datenschnitt erhoben wurden, abgeleitet werden. Patienten, bei denen zu keiner Visite eine Bewertung nach *Baseline* erfolgte, wurden in der Kategorie „nicht auswertbar“ berichtet. <u>Zeit bis zur Schmerzprogression</u> Die Zeit bis zur Schmerzprogression war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis einer Schmerzprogression, das als ein Anstieg von ≥ 30 % von *Baseline* in den durchschnittlichen *BPI-SF Brief Pain Inventory Item Scores* gewertet wurde. Bei Patienten ohne Schmerzprogressionsereignis wurde die Zeit bis zur Schmerzprogression zum Zeitpunkt der Visite, zu welcher der BPI-SF erhoben wurde, zensiert. Bei Patienten, bei denen kein *Score* zu *Baseline* oder nach *Baseline* vorlag, wurde die Zeit bis zur Schmerzprogression zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Der BPI-SF-Schmerzfragebogen ist ein validiertes Instrument, um das Schmerzniveau, die Auswirkung des Schmerzes auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Verwendung von Analgetika patientenberichtet zu erheben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Das in dieser Studie verwendete *Brief Pain Inventory* (BPI) ist die Kurzform mit neun Fragen. Der BPI verwendet einfache numerische Bewertungsskalen von 0 bis 10, wobei höhere Bewertungen einen höheren Schmerz- oder Beeinträchtigungsgrad darstellen. Kombiniertes Ansprechen (Weichteilgewebemetastasen und Knochenmetastasen) Das beste kombinierte Ansprechen war die beste Bewertung des Ansprechens, basierend auf der RECIST 1.1-Bewertung für Weichteilmetastasen im CT / MRT und der Bewertung des Ansprechens für Knochenmetastasen in der Knochenszintigrafie, die zu jedem Zeitpunkt während der Studie berichtet wurden. Knochenmetastasen wurden bei vollständigem Ansprechen, nicht-vollständigem Ansprechen/ keiner Krankheitsprogression und Krankheitsprogression untersucht. Da Knochenmetastasen anders als Weichteilmetastasen bewertet wurden, änderten sich die möglichen Kategorien, wenn man das Ansprechen von Knochen und Weichgewebe zusammen betrachtete. Das vollständige Ansprechen spiegelt Patienten mit vollständigem Ansprechen auf alle bereits vorhandenen Metastasen wider, und die Krankheitsprogression spiegelt Patienten mit fortschreitender Erkrankung entweder im Weichgewebe oder im Knochen wider. Das teilweise Ansprechen umfasst Patienten mit vollständigem oder teilweisem Ansprechen im Weichteilgewebe und Patienten, die bei den Knochenmetastasen ein nicht-vollständiges Ansprechen / keine Krankheitsprogression zeigten, und Patienten mit einem nur teilweisen Ansprechen im Weichteilgewebe. PSA-Reduktion Für jeden Patienten wurde die größte Abnahme des PSA-Wertes von *Baseline* zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie als prozentuale Änderung von *Baseline* zum kleinsten PSA-Wert nach *Baseline* berechnet. Es wurden nur Ergebnisse von PSA-Proben berücksichtigt, welche vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entnommen wurden. Bei Patienten ohne Abnahme des PSA-Wertes nach *Baseline* wurde die geringste Zunahme des PSA-Wertes nach *Baseline* herangezogen. Bei Patienten ohne PSA-Wert nach *Baseline* wurde der größte Rückgang des PSA-Wertes gegenüber *Baseline* als fehlend eingestuft. Sicherheit Alle Patienten aus der *Safety*-Population gingen in die Sicherheitsanalysen ein. Die *Safety*-Analysen wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Schwere aller UEs (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 bewertet. Alle UEs wurden anhand von PT (PT) und *System Organ Class* (SOC) unter Verwendung von MedDRA v21.0 kodiert. Ein *Treatment-Emergent* UE war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das vom Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation + 30 Tage, des Studienabbruchs oder des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) auftrat oder sich hinsichtlich des Schweregrads verschlechterte. Sofern der Zeitpunkt des Auftretens eines UEs mit dem Zeitpunkt des Studienbeginns zusammenfiel, wurde das Ereignis als *Treatment-Emergent* UE betrachtet, sofern die Option „Beginn nach der ersten Dosis der Studie“ im elektronischen Prüfbogen aktiviert wurde. Falls ein Patient ein UE sowohl während der Voruntersuchungs- als auch der Untersuchungsperiode erlitt, so wurde das Ereignis nur als *Treatment-Emergent* UE betrachtet, sofern es sich im Schweregrad verschlechterte (d. h. es wurde mit einem neuen Startzeitpunkt berichtet). UEs mit sowohl fehlendem Start- als auch Endzeitpunkt und UEs mit fehlendem Startzeitpunkt aber vorliegendem Endzeitpunkt, welches zum Zeitpunkt oder nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation lag, wurden als *Treatment-Emergent* UE angesehen. Die Anzahl und Häufigkeit von Patienten, welche ein *Treatment-Emergent* UE aufwiesen und (in der Übersichtstabelle) die Gesamtanzahl von *Treatment-Emergent* UEs wurde nach Behandlungsarmen und insgesamt berichtet. Die folgenden Kategorien wurden dargestellt: • *Treatment-Emergent* UE • NCI-CTCAE Grad 3 und 4 *Treatment-Emergent* UEs • Arzneimittelbedingte *Treatment-Emergent* UEs • Schwerwiegende *Treatment-Emergent* UEs • Arzneimittelbedingte schwerwiegende *Treatment-Emergent* UEs • *Treatment-Emergent* UEs, welche zu dauerhaftem Abbruch der Behandlung führen • *Treatment-Emergent* UEs, welche zu einer Dosisreduktion führen • *Treatment-Emergent* UEs, welche zu einer Dosisunterbrechung führen • Arzneimittelbezogene *Treatment-Emergent* UEs, welche zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung führen • *Treatment-Emergent* UEs mit Ausnahme von schwerwiegenden UEs, die in einer der Behandlungsarme einen Schwellenwert von ≥ 5,0 %

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		überschreiten • *Treatment-Emergent* UEs, welche zum Tod führen • Arzneimittelbezogene *Treatment-Emergent* UEs, welche zum Tod führen. 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 waren, unabhängig davon, ob das Auftreten des unerwünschten Ereignisses mit dem medizinischen Produkt in Zusammenhang stand oder nicht. Ein UE wurde als schwerwiegend angesehen, wenn es entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors • tödlich verlief; • lebensbedrohlich war (ein UE wurde als lebensbedrohlich entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors betrachtet, wenn dessen Auftreten den Patienten einem unmittelbaren Todesrisikos aussetzte. UEs, deren Auftreten in einer schwereren Form möglicherweise den Tod verursacht hätten, wurden nicht eingeschlossen); • eine bleibende oder signifikante Behinderung / Unfähigkeit oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, nach sich zog; • bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie / einem angeborenen Geburtsdefekt führte; • eine stationäre Hospitalisierung erforderlich machte (mit Ausnahme von im Rahmen der Studie geplanten medizinischen Verfahren) oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog (ausgenommen, sofern die Verlängerung einer geplanten Hospitalisierung nicht durch ein UE verursacht wurde). Eine Hospitalisierung zur Behandlung / Beobachtung / Untersuchung, welche durch ein UE verursacht war, wurde als schwerwiegend eingestuft. • oder andere medizinisch wichtige Ereignisse. Die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse waren definiert: • Konvulsionen *(Narrow SMQ of ‘convulsions’*) • Hypertonie (*Narrow SMQ of ‘Hypertension’*) • Neutropenie (*Preferred terms of ‘neutrophil count*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		decreased', 'neutropenia', 'agranulocytosis', 'granulocyte count decreased', 'granulocytopenia', 'febrile neutropenia', 'neutrophil percentage decreased', 'band neutrophil count decreased' und 'band neutrophil percentage decreased') • Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (*All preferred terms under the MedDRA High Level Group Term: 'mental impairment disorders'*) • Ischämische Herzerkrankung (*Narrow SMQs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischaemic Heart Disease'*) • Andere ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (*Narrow SMQs of 'Haemorrhagic Central Nervous System Vascular Conditions', 'Ischaemic Central Nervous System Vascular Conditions' and 'Cardiac Failure'*) • Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (*Preferred term of 'posterior reversible encephalopathy syndrome'*) • Fatigue (*Preferred terms of 'fatigue' and 'asthenia'*) • Sturz (*Preferred term of 'fall'*) • Frakturen (*All preferred terms under the MedDRA High Level Group Terms: 'fractures'*) • Bewusstlosigkeit (*Preferred terms of 'loss of consciousness,' 'syncope' and 'presyncope'*) • Thrombozytopenie (*Preferred terms of 'thrombocytopenia' and 'platelet count decreased'*) • Muskoskelettale Ereignisse (*Preferred terms of 'back pain', 'arthralgia', 'myalgia', 'musculoskeletal pain', 'pain in extremity', 'musculoskeletal stiffness', 'muscular weakness' and 'muscle spasms'*) • Schwerwiegende unerwünschte Hautreaktionen (*Narrow SMQ of 'Severe Cutaneous Adverse Reactions'*) • Angioödem (*Narrow SMQ of 'Angioedema'*) • Ausschlag (*All preferred terms including term 'rash'*) • Zweite primäre maligne Erkrankung (*Narrow SMQs of 'Malignant or Unspecified Tumours' customized to exclude preferred terms of 'congenital fibrosarcoma', 'congenital malignant neoplasm', 'congenital retinoblastoma', 'metastases to…', 'metastasis', 'metastatic neoplasm', 'prostate cancer', 'carcinoid tumour of the prostate' and 'neoplasm prostate' AND (inclusive of) Narrow SMQ of 'Myelodysplastic Syndrome' AND (inclusive of) All preferred terms under High-level term of 'myeloproliferative disorders (excluding leukaemias)'*)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorativer Endpunkt (nur für nordamerikanische Studienzentren) Die Mutationshäufigkeit im Plasma von Genen, die möglicherweise mit der Resistenz gegenüber Enzalutamid + ADT zusammenhängen, wurde ausschließlich in nordamerikanischen Studienzentren ermittelt. Zu Woche 49 und bei Studienabbruch wurde eine 10 ml-Vollblutprobe bei randomisierten Patienten entnommen, die ihr Einverständnis gaben. Eine zielgerichtete Mutationsanalyse spezifischer Gene einschließlich Androgenrezeptor, *Epidermal Growth Factor Receptor*, Neuroblastoma *RAS Viral Oncogene Homolog* (NRAS), *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (*Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase and catalytic subunit alpha* (PIK3CA) wurde durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Veränderungen bezüglich der geplanten Analyse** Primärer Endpunkt Während der Fertigstellung von zusätzlichen Analysen wurde der pharmazeutische Unternehmer darauf aufmerksam, dass der unabhängige zentrale Review die radiographische Progression bei der Knochenszintigraphie ausschließlich anhand des Auftretens einer oder mehrerer Knochenmetastasen beurteilte, die im Vergleich zu *Baseline* oder Woche 13 neu waren. Faktisch wurde im Rahmen des primären Endpunkts die Komponente Knochenprogression nach PCWG2-Kriterien und nicht wie ursprünglich geplant nach dem besten Ansprechen auf die Behandlung in Woche 25 oder später bewertet. rPFS-Sensitivitätsanalyse 12 Die rPFS-Sensitivitätsanalyse 12 des rPFS mit der Bewertung der Progression im Knochenszintigramm gemäß PCWG2-Kriterien wurde auf der Grundlage einer zeitpunktbezogenen Datenableitung für das Progressionsdatum an Knochen wie ursprünglich geplant durchgeführt. Da die Analyse des primären Endpunkts jedoch auch nach PCWG2-Kriterien bewertet wurde und eine Überprüfung aller Zeitpunkte für eine endgültige Bewertung der Progression umfasste, sollten die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse nicht berücksichtigt werden. Die Unterschiede zwischen den beiden Analysen beruhen auf den Datenquellen. Sonstige Änderungen Andere Änderungen gegenüber der geplanten Analyse waren geringfügig und umfassten im Allgemeinen zusätzliche Analysen. • Die Zusammenfassung der ersten neuen antineoplastischen Prostatakarzinomtherapie wurde nicht nur für die ITT-Population, sondern auch für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die *Safety*-Population bereitgestellt. • Die Arzneimittel-*Compliance* wurde unter Ausschluss des Studienzentrums 70006 dargestellt, da die Daten in den ersten Monaten nach Beginn der Studie aufgrund eines Missverständnisses im Hinblick auf die Verantwortlichkeiten unzureichend angegeben wurden. Eine Korrekturmaßnahme wurde ergriffen, jedoch nicht rückwirkend auf bereits gemeldete Daten angewandt. • Zusätzlich zu dem geplanten 95 %-KI für die objektive Ansprechrate und die PSA-Nichtnachweisbarkeitsrate (unter Anwendung der *Clopper-Pearson*-Methode basierend auf einer exakten Binomialverteilung), wurde die Differenz der Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen mit dem entsprechenden 95 %-KI basierend auf einer asymptotischen Verteilung zusammengefasst. • Der größte Rückgang des PSA-Wertes gegenüber *Baseline* wurde zusätzlich je Behandlungsarm anhand eines Wasserfall-Plots dargestellt. • Die Anteile der Patienten mit einem PSA-Rückgang von mindestens 50 % und 90 % (d. h. PSA-Reduktionsrate) wurden für die gesamte ITT-Population berechnet, nicht speziell für eine Teilmenge von Patienten in der ITT-Population mit PSA-Wert zu *Baseline* und nach *Baseline*. Die Änderung wurde als Korrekturmaßnahme im Einklang mit anderen Wirksamkeitsanalysen vorgenommen. • Die Zusammenfassung des PSA-Wertes je Visite wurde auch für die ITT-Population mit nachweisbarem PSA-Wert zu *Baseline* durchgeführt, nicht nur für die ITT-Population. • Eine zweite primäre maligne Erkrankung, die als *Treatment-Emergent* UE von besonderem Interesse gemeldet wurde, wurde für die gesamte Dauer der Studie und nicht nur für den Behandlungszeitraum angegeben. • Die Imputationsregeln für fehlende Nicht-Prostatakarzinommedikamente und UE-Daten wurden auch auf fehlende Daten für symptomatische skelettale Ereignisse angewandt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde *gepowert*, um den primären Endpunkt der Studie ARCHES Radiographisch progressionsfreies Überleben und das Gesamtüberleben zu evaluieren. Die finale Analyse für das radiographisch progressionsfreie Überleben konnte erfolgen, sobald mindestens 262 Progressionsereignisse aufgetreten waren. Die Fallzahlberechnung für den primären Endpunkt basierte auf folgenden Kriterien: • Ein für das rPFS angestrebtes *Hazard Ratio* von 0,67. Das zu erwartende mediane rPFS liegt bei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		20 Monaten, gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung. Unter der Annahme einer Exponentialverteilung entspricht ein angestrebtes *Hazard Ratio* von 0,67 in etwa einem 50 %-igen Anstieg des medianen rPFS für den Enzalutamid + ADT-Arm im Vergleich zum Placebo + ADT-Arm (ca. 30 vs. 20 Monate). • Die 262 rPFS-Ereignisse (radiographische Progression zu jeglichem Zeitpunkt oder Tod aus jeglichem Grund innerhalb von 24 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat) liefern eine *Power* von 90 %, um das angestrebte *Hazard Ratio* basierend auf einem zweiseitigen *Log-Rank*-Test und einem Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen. Zusätzlich wurde die Studie für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben *gepowert*. Ein Minimum von 342 Todesfälle bietet eine *Power* von 80 % zum Nachweis einer angestrebten *Hazard Ratio* von 0,73 bei einer angestrebten Differenz im Kaplan-Meier-Schätzer von 15 Monaten (40 Monate für Placebo + ADT vs. 55 Monate für Enzalutamid + ADT) zu einem Signifikanzniveau von 4 % unter der Annahme einer Exponentialverteilung. Dieses Signifikanzniveau wurde herangezogen, um eine parallele Teststrategie zwischen dem Gesamtüberleben und einigen anderen sekundären Endpunkten anwenden zu können (mit einer zugewiesenen Typ-I-Fehlerrate von 1 %)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine präspezifizierte Interimsanalyse für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben war geplant. Die Zwischenanalyse wurde zum Zeitpunkt der finalen Analyse des primären Endpunkts (d. h. Auftreten von mindestens 262 rPFS-Ereignissen) durchgeführt. Das exakte Signifikanzniveau für diese Analyse, basierend auf der *O'Brien-Fleming Alpha Spending Function,* wurde zur Bestimmung der Stoppkriterien, basierend auf der Anzahl der in der Interimsanalyse beobachteten Ereignisse, und zur Kontrolle des 2-seitigen Alphawertes von 0,05 oder 0,04 herangezogen. Statistisch signifikante Ergebnisse der Interimsanalyse des Gesamtüberlebens wären als finale Resultate berichtet und keine weiterführenden Analysen mehr durchgeführt worden. Falls die Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nicht statistisch signifikant ist, war eine finale Analyse geplant, sobald eine ausreichende Anzahl an Ereignissen (ca. 342 Todesfälle) eingetreten ist. Zum Zeitpunkt der geplanten finalen Analyse des Gesamtüberlebens werden keine weiteren Analysen anderer Wirksamkeitsendpunkte erfolgen. Zum Zeitpunkt des *Cut-Offs* der Datenanalyse (14.10.2018) wurden 84 Todesfälle (d. h. 24,6 % der für die finale Analyse erforderlichen Ereignisse) registriert und standen für die Analyse zur Verfügung. Das

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Stoppkriterium für das Gesamtüberleben in der Interimsanalyse lag bei 0,0000054. Es traten 39 (6,8 %) Todesfälle in der Enzalutamid + ADT-Gruppe und 45 (7,8 %) Todesfälle in der Placebo + ADT-Gruppe auf. Die Interimsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied von Enzalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT (*Hazard Ratio*: 0,81; 95 %-KI: [0,53; 1,25]; p = 0,3361). Es wurde eine relativ kleine Anzahl an Todesfällen berichtet und das mediane Gesamtüberleben in keiner der beiden Behandlungsarme erreicht. Die *Kaplan-Meier Kurve* des Gesamtüberlebens zeigte minimale Unterschiede zwischen den Kurven über die mediane *Follow-Up*-Periode von 14,4 Monate. Die Daten werden zu diesem Zeitpunkt als nicht ausreichend angesehen, um den Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben zu beschreiben. Die Datenerhebung für das Gesamtüberleben dauert somit an, bis die geplante finale Analyse durchgeführt werden kann.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral im Verhältnis 1:1 (Enzalutamid 160 mg/Tag oder Placebo). Die Randomisierung wurde anhand einer *Interactive Response Technology* (IRT) durchgeführt. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt des *Screenings* im IRT-System erfasst und einer Patientennummer zugeordnet. Vor dem Beginn der Studienbehandlung an Tag 1 kontaktierte das Personal der Studienzentren das IRT-System, um die zufällig zugewiesene Behandlung zu bestimmen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Tumorlast (niedrig vs. hoch) und vorhergehender Docetaxel-Therapie (keine, 1–5 Zyklen, 6 Zyklen) bei Prostatakarzinom stratifiziert. Eine hohe Tumorlast war dabei definiert als Metastasen an den inneren Organen oder, sofern keine viszeralen Metastasen vorlagen, vier oder mehr Knochenmetastasen, von denen sich mindestens eine in einer knöchernen Struktur jenseits der Wirbelsäule und des Beckenknochens befand. Eine vorhergehende Docetaxel-Therapie war definiert als ein der mehr, jedoch maximal sechs, Docetaxel-Zyklen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Probanden wurden beim Screening im *Interactive Response Technology*-System erfasst, um eine Probandennummer zu generieren. Die Randomisierungsnummer wurde auf der Grundlage der vom IRT erhaltenen Informationen vergeben. Die Behandlung wurde dann zufällig im Verhältnis 1:1 auf den Enzalutamid + ADT-Arm oder Placebo + ADT-Arm durch das IRT-System zugeordnet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 Randomisierungsliste und die Verblindung der Studienmedikation wurden durch das IRT-System verwaltet.
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?	Alle Patienten, Prüfärzte, das klinische Personal und das Studienmanagementteam des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Für die regelmäßige Überprüfung der unverblindeten Daten wurde dem *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) gemäß der DSMB-Charta ein Zugang zur Dosierungszuordnung gewährt. Eine Entblindung der Studienbehandlung konnte erfolgen, sofern der Patient die Studienbehandlung aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung abbrach (musste durch den zentralen Review bestätigt worden sein) und diese Information nach Einschätzung des Prüfarztes zur Festlegung des weiteren Therapieverlaufs erforderlich war. Vor der Freigabe musste der Prüfarzt den medizinischen Monitor des Sponsors kontaktieren. Der Sponsor konnte den Behandlungscode für Patienten, bei denen ein Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (SUSAR) aufgetreten ist, offenlegen, um festzustellen, ob für den Einzelfall oder eine Gruppe von Fällen eine beschleunigte behördliche Meldung erforderlich ist. Der individuelle Notfallcode sollte dem eingrenzten Personal zur Verfügung gestellt werden, das dafür verantwortlich ist, die Codes für alle SUSAR-Fälle zu Meldezwecken offenzulegen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** Die *Intent-to-Treat*-(ITT)-Population war definiert als alle Probanden, welche in die Studie randomisiert wurden. Die ITT-Population wurde nach Behandlungsarmen ausgewertet, unabhängig davon, ob die Studienmedikation verabreicht wurde. Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population, sofern nicht anderweitig definiert. Die *Safety*-Population war definiert als alle randomisierten Probanden, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die *Safety*-Population wurde für die Sicherheitsanalysen herangezogen. Die Auswertungen erfolgten nach effektivem Behandlungsarm (d. h. basierend auf der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		aktuellen Studienmedikation, welche die Probanden größtenteils erhalten haben und nicht entsprechend der Studienmedikation, auf welche die Probanden randomisiert wurden). **Primärer Endpunkt** Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS) Der Behandlungseffekt der Enzalutamid + ADT- und der Placebo + ADT-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifizierten *Log-Rank*-Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05 verglichen. Als Stratifizierungsfaktoren dienten die Faktoren zur Randomisierung, vorangehende Docetaxel-Therapie (Ja vs. Nein) und Tumorlast (niedrig vs. hoch). Kaplan-Meier Kurven wurden herangezogen, um die Verteilung der rPFS-Ereignisse nach Behandlungsgruppen zu bestimmen. Mittels des 50 %-Perzentils des Kaplan-Meier-Schätzers wurde das mediane rPFS geschätzt. Zu Berechnung des zweiseitigen 95 %-KI diente die *Brookmeyer-Crowley*-Methode. Das *Hazard Ratio* und das 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten *Cox*-Regressionsmodells (stratifiziert nach vorangehender Docetaxel-Therapie und Tumorlast) berechnet. **Sekundäre Endpunkte** Gesamtüberleben Die statischen Methoden zur Auswertung des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben entsprechen denen des primären Endpunkts. Die geplante Interimsanalyse wurde zum Zeitpunkt der finalen Analyse des primären Endpunkts (d. h. Auftreten von mindestens 262 rPFS-Ereignissen) durchgeführt. Das exakte Signifikanzniveau für diese Analyse, basierend auf der *O'Brien-Fleming Alpha Spending Function,* wurde zur Bestimmung der Stoppkriterien, basierend auf der Anzahl der in der Interimsanalyse beobachteten Ereignisse, und zur Kontrolle des 2-seitigen Alphawertes von 0,05 oder 0,04 herangezogen. Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE) Die Zeit bis zum ersten SSE wurde mit denselben Analysemethoden wie der primäre Endpunkt ausgewertet. Zeit bis zur Kastrationsresistenz Die Zeit bis zur Kastrationsresistenz wurde mit denselben Analysemethoden wie der primäre Endpunkt ausgewertet. Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		basierend auf der FACT-P-Gesamtpunktzahl wurde mit denselben Analysemethoden wie der primäre Endpunkt ausgewertet. Die Daten aller Lebensqualitätsmessungen wurden deskriptiv nach Studienvisite dargestellt. Eine Verschlechterung der Lebensqualität war definiert als ein Rückgang der FACT-P-Gesamtpunktzahl von mindestens zehn Punkten im Vergleich zu *Baseline*. Zeit bis zur Verschlechterung der Harnsymptome (QLQ-PR25) Die Zeit bis zur Verschlechterung der Harnsymptome wurde bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01 mit denselben Analysemethoden wie der primäre Endpunkt ausgewertet. Der QLQ-PR25-Fragebogen wurde mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst, ebenso die Punktzahlen der abgeleiteten Skalen. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Harnsymptome wurde mit denselben deskriptiven Analysemethoden wie der primäre Endpunkt ausgewertet. Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie wurde bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01 mit denselben Analysemethoden wie der primäre Endpunkt ausgewertet. Zeit bis zur PSA-Progression (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* [PCWG2]-Kriterien) Die Zeit bis zur PSA-Progression wurde bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01 ausgewertet. PSA-Nichtnachweisbarkeitsrate (< 0,2 ng/ml) Die PSA-Nichtnachbarkeitsrate wurde bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01 ausgewertet. Für die ITT-Patienten mit einem nachweisbaren PSA-Wert zu *Baseline* wurden die PSA-Nichtnachweisbarkeitsraten in der Enzalutamid + ADT- und Placebo + ADT-Gruppe mittels eines stratifizierten *Cochran-Mantel-Haenszel-Score*-Tests verglichen. Objektive Ansprechrate (ORR) ORR basierend auf der Bewertung des unabhängigen zentralen Reviews: Ein stratifizierter *Cochran-Mantel-Haenszel-Score*-Test bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01 wurde zum Vergleich der ORR zwischen Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT herangezogen. Das zweiseitige 95 %-CI wurde mittels der *Clopper-Pearson*-Methode ermittelt. Für Patienten der ITT-Population mit messbarer Erkrankung zu *Baseline* wurden deskriptive Statistiken für die besten RECIST-Ansprechkategorien (basierend auf der Bewertung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unabhängigen zentralen Reviews) bereitgestellt. ORR basierend auf der Bewertung des Prüfarztes: Die ORR basierend auf der Bewertung der Prüfärzte und deren RECIST-Bewertungen für die Beschreibung der *Target*-Metastasen, *Non-Target*-Metastasen und neuer Metastasen wurde zusammengefasst und aufgelistet. Unabhängiger zentraler Review vs. Prüfärzte: Die Anzahl und Häufigkeit des vollständigen Ansprechens, teilweisen Ansprechens und der *Nonresponder* gem. Einschätzung der Prüfärzte im Vergleich zum unabhängigen zentralen Review, sowie die Anzahl und Häufigkeit der übereinstimmenden und nicht übereinstimmenden Fälle von *Respondern* wurden deskriptiv zusammengefasst. Die Anzahl und Häufigkeit der radiographischen Krankheitsprogression gemäß Einschätzung der Prüfärzte im Vergleich zum unabhängigen zentralen Review, sowie die Anzahl und Häufigkeit der übereinstimmenden und nicht übereinstimmenden Fälle hinsichtlich der radiographischen Krankheitsprogression wurden deskriptiv zusammengefasst. <u>Zeit bis zur Schmerzprogression</u> Die Zeit bis zur Schmerzprogression basieren auf dem durchschnittlichen BPI-SF-*Score* wurde mit denselben Analysemethoden wie der primäre Endpunkt ausgewertet. Alle Messwerte wurden deskriptiv nach Studienvisite zusammengefasst. <u>Sicherheit</u> Die Anzahl und Häufigkeit von Patienten, welche ein *Treatment-Emergent* UE erlitten hatten, wurde in Übersichtstabellen dargestellt. Die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen *Treatment-Emergent* UEs auftraten, sowie die Gesamtzahl der gemeldeten *Treatment-Emergent* UEs wurden nach Behandlungsarm und insgesamt angegeben. Die Anzahl und der Anteil von Patienten mit *Treatment-Emergent* UEs, klassifiziert nach PT mit abnehmender Häufigkeit innerhalb der Enzalutamid-Gruppe, wurden ebenfalls zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Subgruppenanalysen des primären Endpunktes durchgeführt, um festzustellen, ob der Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen konsistent war. Um möglich Probleme, welche mit zu kleinen Fallzahlen assoziiert sind, zu vermeiden, wurden die Subgruppenanalysen nicht nach den Stratifizierungsfaktoren, welche bei der Randomisierung herangezogen wurden, adjustiert. Das entsprechende *Hazard Ratio* zum Vergleich der Behandlungsarme wurde mittels *Forest-Plots* visualisiert und das 95 %-KI dargestellt. Das *Hazard Ratio* wurde auf Basis eines *Cox-Proportional-Hazard*-Modells mit der Behandlung als Kovariable geschätzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Subgruppen waren wie folgt definiert: • Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre) • Geographische Region (Europa, Nordamerika, restliche Welt) • *ECOG Performance Status* (0 vs. 1) zu *Baseline* • *Gleason Score* (< 8 vs. ≥ 8) bei der initialen Diagnose • Lokalisierung der Erkrankung (nur Knochen vs. nur Weichgebe vs. sowohl Knochen als auch Weichgewebe) zu *Baseline* • PSA-Wert zu *Baseline* (gleich oder kleiner dem Gesamtmedian vs. über dem Gesamtmedian) • Tumorlast zu *Baseline* (niedrig vs. hoch) • Vorhergehende Docetaxel-Therapie (Ja vs. Nein) • Vorhergehende ADT-Therapie oder Orchiektomie (Ja vs. Nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie ARCHES (Abbildung 180)
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 1.150 Patienten randomisiert, welche im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden. Nachfolgend ist lediglich die Anzahl an Studienteilnehmern für die relevante Patientenpopulation der neu-diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC-Patienten dargestellt: a) Randomisiert (entspricht der ITT-Population): - Enzalutamid + ADT: 141 - Placebo + ADT: 138 b) Behandlung erhalten (entspricht der *Safety*-Population): - Enzalutamid + ADT: 141 - Placebo + ADT: 138 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (entspricht der ITT-Population): - Enzalutamid + ADT: 141 - Placebo + ADT: 138
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie ARCHES (Abbildung 180)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen dem 21. März 2016 und dem 07. September 2012 wurden insgesamt 1.150 Patienten in die Studie randomisiert. Das Datum des *Data Cut-Off* war der 14. Oktober 2018. Die Langzeit-Nachbeobachtung erfolgte alle 12 Wochen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie dauert noch an, da eine finale Analyse für das Gesamtüberleben geplant ist. Die Nachbeobachtung der Patienten dauert noch an. Das Studienende ist für Dezember 2023 geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

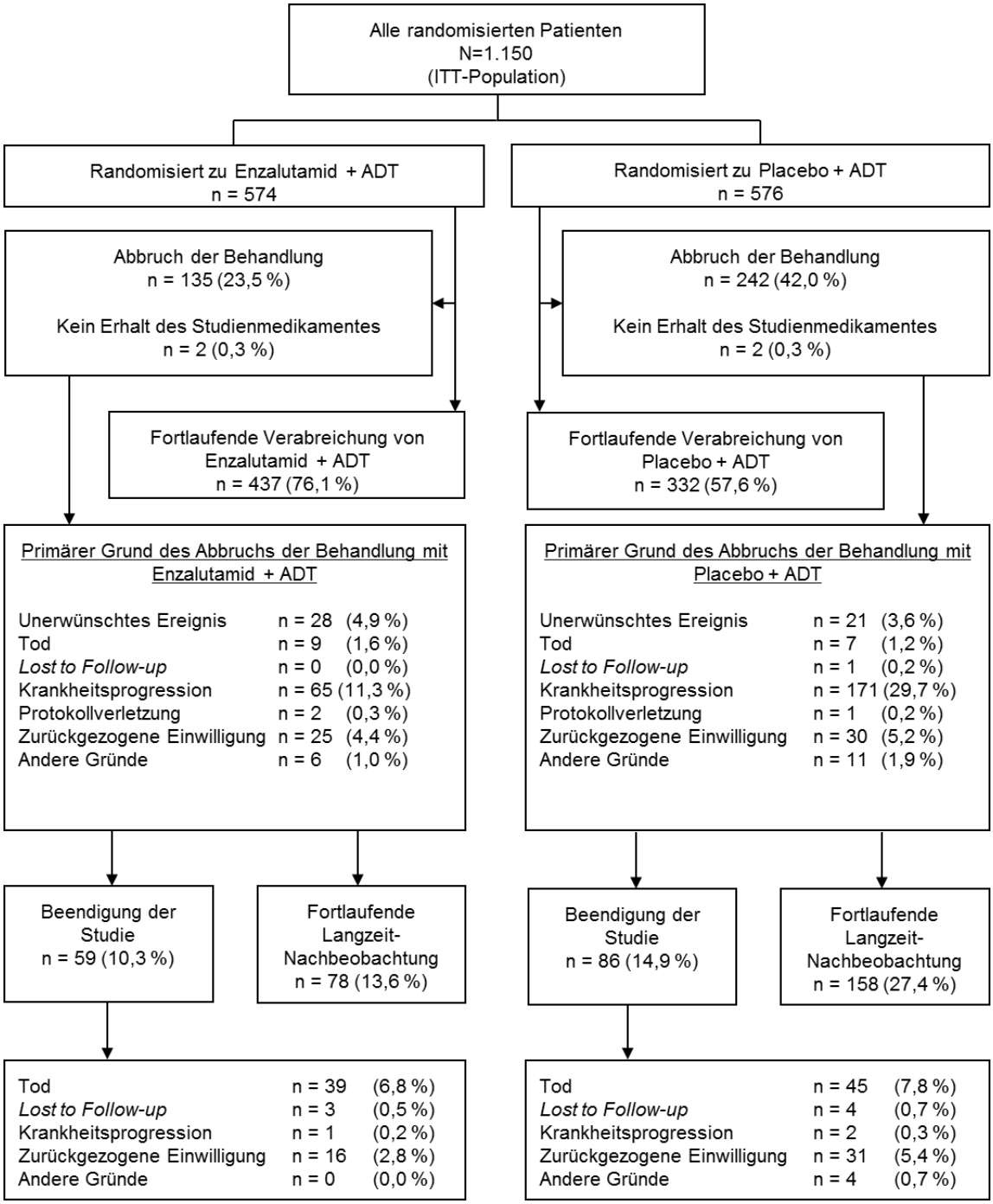


Abbildung 180: Patientenfluss der Studie ARCHES (gesamte Studienpopulation)

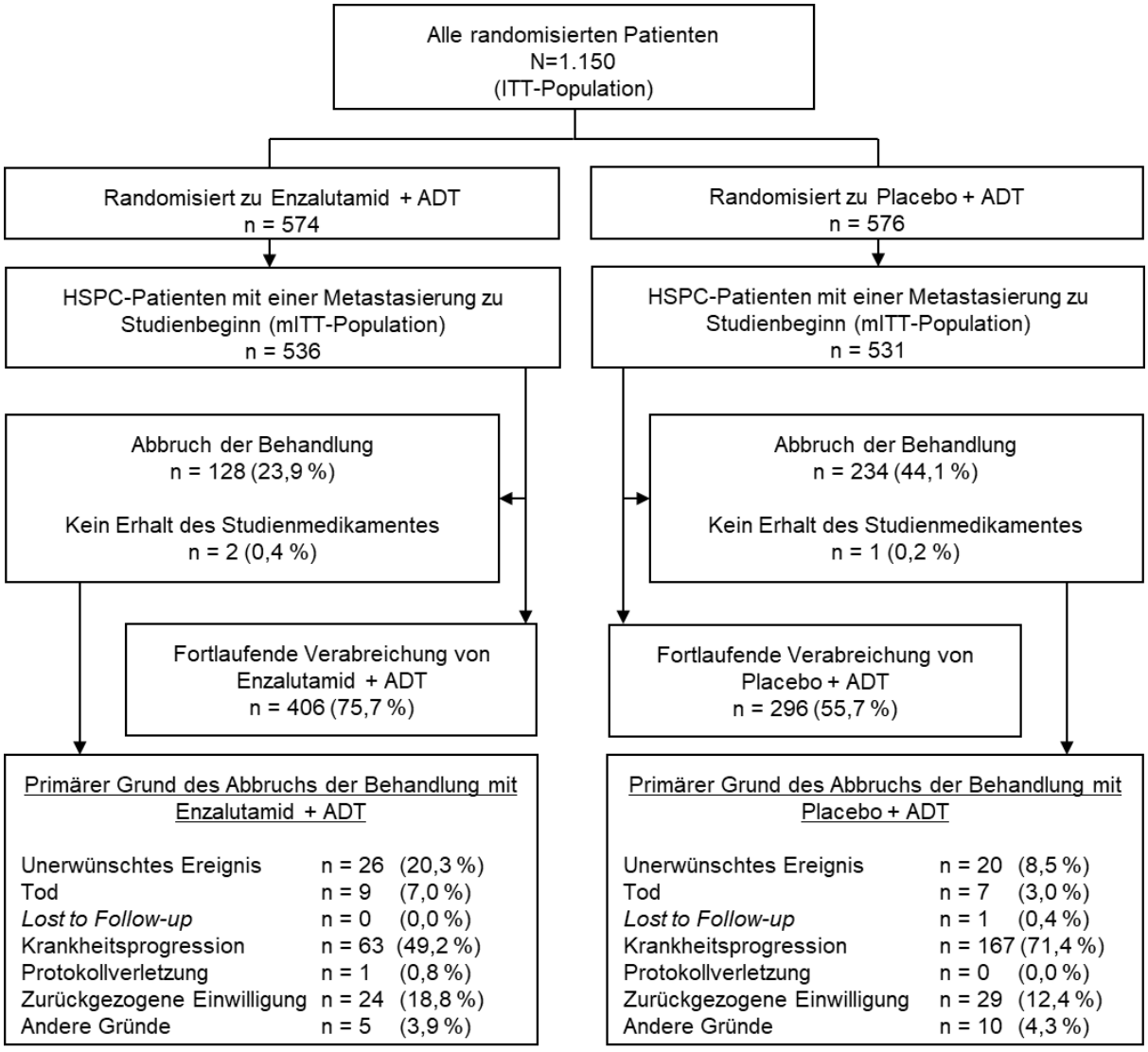


Abbildung 181: Patientenfluss der Studie ARCHES für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population)

Tabelle 4-290 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CHAARTED

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie CHAARTED ist eine multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Docetaxel + ADT gegenüber einer alleinigen ADT bei Patienten mit einem mHSPC untersuchte. Die genaue Studienhypothese lautete wie folgt: **<u>Hypothese</u>** Das primäre Ziel bestand in der Hypothesentestung, dass das mediane Gesamtüberleben bei einem frühzeitigen Behandlungsbeginn von Docetaxel + ADT gegenüber den Patienten mit einer alleinigen ADT-Behandlung um 33 % verlängert ist. **<u>Primäres Zielkriterium</u>** 1. Das primäre Zielkriterium untersuchte, ob eine frühzeitige Docetaxel-Therapie zu Beginn der ADT bei metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs zu einem längeren Gesamtüberleben führt als die alleinige Behandlung mit einer ADT **<u>Sekundäre Zielkriterien</u>** 1. Nachweis, ob eine frühzeitige Chemotherapie die Zeit bis zur klinischen Progression (radiologische oder symptomatische Verschlechterung aufgrund der Erkrankung) im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie verlängern kann 2. Beurteilung, ob eine frühe Chemotherapie die Zeit bis zur Entwicklung einer hormonrefraktären Erkrankung gegenüber einer alleinigen Hormontherapie verlängern kann 3. Beurteilung, ob eine frühe Chemotherapie die Zeit bis zum serologischen Progress gegenüber einer alleinigen Hormontherapie verlängern kann 4. Bestimmung der biochemischen Ansprechraten zu Monat 6 und Monat 12 im Docetaxel + ADT-Arm im Vergleich zur alleinigen ADT-Behandlung 5. Bestimmung der Inzidenzen an unerwünschten Ereignissen und der Verträglichkeit einer Chemotherapie in Kombination mit einer Hormontherapie im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie 6. Beurteilung, ob der postulierte klinisch bedeutsame Anstieg der Krankheitskontrolle mit einer Veränderung der Lebensqualität unter Verwendung des F*unctional Assessment of Cancer Therapy – Prostate questionnaire*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(FACT-P), verbunden ist. 7. Beurteilung, ob PSA-Veränderungen ein Surrogat für den klinischen Nutzen der Therapie und des Gesamtüberlebens darstellen Quelle: (10, 110)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie CHAARTED ist eine multizentrische, randomisierte, *Open-Label,* in Parallelgruppen durchgeführte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Docetaxel + ADT gegenüber einer alleinigen ADT. Das Zuteilungsverhältnis auf die beiden Behandlungsgruppen war im Verhältnis 1:1, mit 397 Patienten im Docetaxel + ADT-Arm versus 393 Patienten im ADT-Arm. Quelle: (10, 95)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll wurde auf den 28. Juli 2006 datiert. Nachträglich ergaben sich zwei wesentliche Protokolländerungen, die nachfolgend dargestellt werden. **<u>Addendum 3</u>** Das Addendum 3, welches im Juli 2008 eingeführt wurde, erweiterte die Eignungskriterien auf alle Patienten mit einer metastasierten niedrigen sowie hohen Tumorlast und wurde nicht länger auf Patienten mit eine hohe Tumorlast beschränkt. Zudem wurde die Tumorlast (niedrig vs. hoch) ebenfalls als zusätzlicher Stratifizierungsfaktor in das Addendum aufgenommen. Neben der Änderung der Eignungskriterien wurde die geplante Einschlussrate von 12 Patienten pro Monat auf 8 Patienten pro Monat geändert. Der Anteil an Patienten mit einer hohen Tumorlast wurde auf 50 % geschätzt. Das mediane Überleben wurde im ADT-Arm auf 24 Monate bzw. 48 Monate für Patienten mit einer hohen bzw. niedrigen Tumorlast geschätzt. Basierend auf den oben erwähnten Annahmen, erhöhte sich die Stichprobengröße von 568 Patienten auf 600 Patienten (300 Patienten pro Arm) leicht. Mit der projizierten Einschlussrate sollte der Studieneinschluss in 75 Monaten mit einem *Follow-up* von 30 Monaten erreicht werden. Die Studiendauer betrug ungefähr 8,5 Jahre.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mit dem ursprünglichen Studiendesign konnte in der überarbeiteten Studie eine *Power* von 80 % für den Nachweis einer Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens um 33,3 % über die Behandlungen erreicht werden. Dies wurde anhand eines stratifizierten *log-rank*-Tests mit einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,025 berechnet. Der primäre Vergleich basierte auf der ITT-Population unter Einbeziehung aller randomisierten Patienten. Aufgrund der oben genannten Änderungen wurde auch der Zeitplan für die Interimsanalyse angepasst und vollständige Informationen lagen bei 402 Todesfälle vor. **<u>Addendum 5</u>** Die zweite grundlegende Überarbeitung im Rahmen des Addendum 5 führte zu einer Erhöhung der zu rekrutierenden Patienten von 600 Patienten auf 780 Patienten. Dies beruhte auf den Daten der Studie S9346, die belegte, dass das Gesamtüberleben von Männern mit Prostatakrebs, die eine ADT beginnen, in der Neuzeit länger ist als auf Basis der historischen Daten, die für die Herleitung der Annahmen in Addendum 3 herangezogen worden sind. Darüber hinaus wurde der geschätzte Anteil an Patienten mit einer hohen Tumorlast von 50 % auf 70 %, basierend auf den vorläufig veröffentlichten Daten des DSMC-*Meeting* im September 2011, erhöht. Das Rekrutierungsziel wurde von 600 Patienten auf 780 Patienten geändert, um eine ausreichende *Power* bei Nachweis der ursprünglichen angenommenen *Hazard Ratio* zu erhalten. Die Überlebenszeit sollte zwischen dem Docetaxel + ADT-Arm und dem ADT-Arm mittels eines stratifizierten *log-rank*-Test verglichen werden. Es wurde erwartet, dass das mediane Überleben im ADT-Arm 33 Monate und 67 Monate für Patienten mit einer hohen bzw. einer niedrigen Tumorlast beträgt. Auch hier wurde die Änderung der Studie so konzipiert, dass eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit um 33,3 % über die Behandlung hinweg aufrecht erhalten werden konnte, zugehörig zu einer *Hazard Ratio* von 1,33 und einem einseitigen Typ-I-Fehler von 0,025. Insgesamt wurden 399 Todesfälle erwartet, was eine *Power* von 80 % bedeutete und eine Interimsanalyse gemäß nachfolgend beschriebenem Zeitplan erlaubte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachdem Addendum 3 in Kraft getreten ist, schloss die Studie E3805 ungefähr 12 Patienten pro Monat und übertraf damit die in Addendum 3 genannte erwartete Einschlussrate von 8 Patienten pro Monat. Folglich wurde die Einschlussrate auf 12 Patienten pro Monat angepasst. Ein Einschluss von 12 Patienten pro Monat für etwa 5,5 Jahre (780 Patienten insgesamt), gefolgt von 1,5 Jahren *Follow-up*, wurde erwartet, um vollständige Informationen zu erhalten. Interimsanalysen wurden für alle halbjährlichen ECOG-ACRIN DSMC-Sitzungen durchgeführt, beginnend ab dem Zeitpunkt, wenn etwa 25 % der geplanten vollständigen Informationen eingetreten waren. Dies entsprach ungefähr 35,5 Monate nach Beginn der Studie und wurde alle 6 Monate fortgesetzt, bis entweder das Kriterium für einen vorzeitigen Abbruch erfüllt war oder alle vollständigen Informationen erreicht waren. Die O'Brien-Fleming-Methode wurde für die Adjustierung des sequentiellen Testens verwendet. Quelle: (110)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Ein-/Ausschlusskriterien (Eignungskriterien)</u>** Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden für die Teilnahme an der Studie berücksichtigt: • Histologisch oder zytologisch bestätigtes Prostatakarzinom. Die Patienten durften mit einer Hormontherapie begonnen haben, jedoch durfte die Therapie nicht länger als 120 Tage vor der Randomisierung initiiert worden sein. • Die Patienten müssen eine metastasierte Erkrankung aufweisen und werden gemäß dem Vorhandensein einer hohen bzw. niedrigen Tumorlast stratifiziert. • Patienten sind nicht für die Teilnahme an der Studie geeignet, wenn der PSA-Wert angestiegen ist und die Kriterien für eine Progression, definiert vom niedrigsten Wert zwischen dem Beginn der ADT und dem Datum der Randomisierung, erfüllt waren. • Die Patienten mussten innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung eine ausreichende Organfunktion haben, nachgewiesen durch: o Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500 / mm^3 o Thrombozytenzahl ≥ 100.000 / mm^3 o Gesamtbilirubin ≤ ULN o ALT ≤ 2,5 x ULN o Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL / min (bestimmt mittels Cockcroft-Gault-Formel)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ PT, INR ≤ 1,5 x ULN (mit Ausnahme einer therapeutischen Antikoagulation, in welchem Fall der Patient eingeschlossen werden kann, wenn stabile und antikoagulierende Level für seinen Zustand gemäß der guten klinischen Praxis angemessen sind) ○ PTT ≤ 1,5 x ULN (mit Ausnahme einer therapeutischen Antikoagulation, in welchem Fall der Patient eingeschlossen werden kann, wenn stabile und antikoagulierende Level für seinen Zustand gemäß der guten klinischen Praxis angemessen sin). • Wenn ein Patient einen größeren chirurgischen Eingriff hatte, musste der Patient sich länger als 4 Wochen nach der Operation befinden und sich von allen Toxizitäten vor Randomisierung erholt haben. • Die Patienten mussten die Hormontherapie in der Adjuvanz und/oder Neoadjuvanz 12 Monate vor Beginn der Protokolltherapie abgebrochen haben, UND durften eine 24 monatige Behandlung nicht überschritten haben UND durften mindestens 12 Monate nach Beendigung der adjuvanten oder neoadjuvanten Hormontherapie keinen Nachweis (PSA < 0,1 ng/dL nach Prostatektomie plus Hormontherapie und < 0,5 ng/dL und durften sich nicht über den Nadir nach Strahlentherapie plus Hormontherapie verdoppelt haben) einer Erkrankung aufweisen. Patienten mit einer vorherigen Chemotherapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting sind nicht geeignet. • *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* von 0 bis 2. • Die Patienten müssen mindestens 18 Jahre alt sein • Die Patienten durften nicht innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung an einer anderen klinischen Studie teilgenommen haben, jedoch dürfen sie an nicht-therapeutischen Studien teilnehmen. Patienten konnten sich nicht gleichzeitig für die CALGB 90202 Studie aufgrund eines potenziellen Confounding der Studienendpunkte und der Beeinflussung der Stratifizierung, einschreiben. • Die Patienten durften keine Vorgeschichte einer malignen Erkrankung in den letzten 5 Jahren besitzen, mit Ausnahme von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen der Haut. Patienten mit anderen Malignitäten, bei denen ein geringes Progressionspotenzial bestand (z.B. Grad 2, T1A TCC), konnten nach Zulassung des Studienleiters in die Studie eingeschlossen werden. • Die periphere Neuropathie musste ≤ Grad 1 sein • Patienten mit einer Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion auf Docetaxel® oder andere Formulierungen mit Polysorbat 80 mussten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ausgeschlossen werden. • Patienten sollten keine aktive Herzerkrankung aufweisen, welche definiert war als aktive Angina, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate. • Patienten sind teilnahmeberechtigt, wenn sie eine vorherige palliative Strahlentherapie erhielten. Die Strahlentherapie musste jedoch innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der ADT begonnen haben. • Patienten mit einer vorherigen Hormontherapie im metastasierten Stadium waren nicht geeignet. Quelle: (110)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchgeführt wurde die Studie CHAARTED an insgesamt 343 Studienzentren in den Vereinigten Staaten. Quelle: (95)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Behandlungsarm A: Docetaxel + ADT** • Docetaxel: o 75 mg / m^2 Docetaxel werden am ersten Tag jedes 21-Tage –Zyklus über eine Stunde für bis zu 6 Zyklen verabreicht. o Eine Prämedikation mit 8 mg oralem Dexamethason musste etwa 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion verabreicht werden. Der Gebrauch von Diphenhydramin war optional. o Für Docetaxel waren nicht mehr als zwei Dosismodifikationen (Verringerung auf 65 mg / m^2 und 55 mg / m^2) erlaubt; Wurde eine Dosisreduktion aufgrund von Toxizitäten vorgenommen, wurde die Dosis nachfolgend nicht wieder erhöht, und die die Behandlung mit Docetaxel abgebrochen, wenn die Verabreichung länger als drei Wochen vom geplanten Dosierungsschema hinausgezögert werden musste. • ADT: o medikamentöse Kastration mittels LHRH-Analoga oder chirurgische Kastration o eine maximale Androgenblockade war nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Die Antiandrogene (z. B. Bicalutamid oder Flutamid) können verabreicht, dürfen jedoch nicht als einzige Hormontherapie angewendet werden. Anti-Androgene in Kombination mit 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren sind ebenfalls nicht als alleinige Therapie erlaubt. Der Prüfarzt durfte diese Wirkstoffklasse einzeln innerhalb von 28 Tagen vor medizinischer Kastration verabreichen, um den mit LHRH-Agonisten verbundenen Testosteronschub zu decken.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eine Begleitbehandlung mit Calciumcarbonat in einer Dosis von mindestens 500 mg oral täglich jeden Abend sowie mindestens 400 IE Vitamin D pro Tag waren erforderlich. **Behandlungsarm B: ADT** • ADT: o medikamentöse Kastration mittels LHRH-Analoga oder chirurgische Kastration o eine maximale Androgenblockade war nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Die Antiandrogene (z. B. Bicalutamid oder Flutamid) können verabreicht, dürfen jedoch nicht als einzige Hormontherapie angewendet werden. Anti-Androgene in Kombination mit 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren sind ebenfalls nicht als alleinige Therapie erlaubt. Der Prüfarzt durfte diese Wirkstoffklasse einzeln innerhalb von 28 Tagen vor medizinischer Kastration verabreichen, um den mit LHRH-Agonisten verbundenen Testosteronschub zu decken. • Eine Begleitbehandlung mit Calciumcarbonat in einer Dosis von mindestens 500 mg oral täglich jeden Abend sowie mindestens 400 IE Vitamin D pro Tag waren erforderlich. Quelle: (95)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primärer Endpunkt:</u>** • Gesamtüberleben (OS) **<u>Sekundäre Endpunkte:</u>** • Zeit bis zur Entwicklung einer hormonrefraktären Erkrankung • Klinisches progressionsfreies Überleben • Serologisch progressionsfreies Überleben • Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P • Sicherheit **<u>Definition der Endpunkte</u>** <u>Gesamtüberleben (OS):</u> Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. <u>Zeit bis zur Entwicklung einer hormonrefraktären Erkrankung:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Zeit bis zur Entwicklung einer hormonrefraktären Erkrankung war definiert als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und der dokumentierten klinischen oder serologischen Progression mit einem Testosteronspiegel unter 50 ng / dL. Klinisches progressionsfreies Überleben: Das klinische progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der dokumentierten klinischen Progression. Die klinische Progression wurde als Zunahme von symptomatischen Knochenmetastasen, einer Progression gemäß RECIST-Kriterien oder einer klinischen Verschlechterung aufgrund des Karzinoms (nach Meinung des Prüfarztes) gewertet. Serologisches progressionsfreies Überleben: Das serologische progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und einer dokumentierten PSA-Progression. Eine Progression wurde angegeben, wenn der Patient ein dokumentiert hat, einen Testosteronspiegel unter 50 ng / dL zu haben. In Fällen, in denen der Testosteronspiegel nicht erreicht wurde und der Patient keine Orchiektomie hatte, wurde eine Progression als dokumentierter Anstieg des PSA-Wertes unter Behandlung mit LHRH-Analoga erachtet. Gesundheitsbezogene Lebensqualität Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels dem *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P)-Fragebogen erhoben. Dieser ist ein multi-dimensionales Messinstrument, welches speziell für Prostatakarzinompatienten entwickelt wurde. Er besteht aus 27 Kernfragen (Items), welche die Patientenfunktionen in vier Domänen (physikalisches Wohlbefinden, soziales / familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden) ermitteln und eine einer fünften Domäne, welche in 12 Fragen die prostataspezifischen Krankheitssymptomatik abbildet. Jede Frage wird auf einer Likertskala von 0–4 bewertet. Die Berechnung der Subskala-*Scores* und der FACT-P-Gesamtpunktzahl (d. h. die Summe aller fünf Subskalen-*Scores* ist im statistischen Analyseplan beschrieben. Behandlungsbedingte und krankheitsassoziierte Symptome wurden mittels der Fragebögen FACT-Taxane und FACIT-F bewertet. Beim FACT-Taxane handelt es sich um Fragebogen mit 16 Items, welcher die Erfahrung der Symptomatik, welche am häufigsten mit einer Taxanbehandlung in Verbindung steht, erhebt. Der FACIT-F bewertet anhand von 13 Fragen die Fatigue der Krebspatienten. Zudem wurde der Schmerz anhand des *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF)-Schmerzfragebogen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erhoben. Dieser ist ein validiertes Instrument, um das Schmerzniveau, die Auswirkung des Schmerzes auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Verwendung von Analgetika patientenberichtet zu erheben. Das in dieser Studie verwendete BPI-SF ist die Kurzform mit neun Fragen. Der BPI verwendet einfache numerische Bewertungsskalen von 0 bis 10, wobei höhere Bewertungen einen höheren Schmerz- oder Beeinträchtigungsgrad darstellen. <u>Sicherheit</u> Unerwünschte Ereignisse wurden in einer routinemäßigen Art und Weise über den Behandlungsverlauf + 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst und berichtet. Der Schweregrad der Ereignisse wurde anhand der *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institute* (Version 4.0) bewertet. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden anhand der CTCAE-Kriteren als Grad ≥ 3 definiert. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als ein Ereignis, was zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung / Unfähigkeit sowie zu einer kongenitalen Anomalie oder Geburtsfehler, führte. Sicherheitsanalysen basierten auf der *Safety*-Population, in welche die Patienten gemäß ihrer Behandlung zugeordnet waren. Quelle: (95)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf früheren Studien und den vorläufigen Daten der SWOG-Studie S9346, wird erwartet, dass es in dieser Population etwa 50 % der Patienten eine hohe und 50 % der Patienten eine niedrige Tumorlast aufweisen. Es wurde angenommen, dass die mediane Überlebenszeit in Arm B 24 Monate und 48 Monate für Patienten mit hoher bzw. niedriger Tumorlast betragen wird. Unter den oben genannten Annahmen erforderte die Studie den Einschluss von 600 Patienten, welche in gleichen Teilen (300 Patienten pro Arm) auf die beide Behandlungsarme randomisiert werden sollten. Bei einer prognostizierten Einschlussrate von 8 Patienten pro Monat sollte die Rekrutierung in 75 Monaten mit einer Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren abgeschlossen sein.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Daten der Studie S9346 aus der heutigen Zeit deuteten darauf hin, dass das mediane Gesamtüberleben von Männern, die mit einer ADT behandelt wurden und eine niedrige Tumorlast aufweisen, etwa 67 Monate beträgt. Das mediane Gesamtüberleben bei Männern mit einer hohen Tumorlast beträgt 33 Monate. Dies ist wahrscheinlich auf die Wirkstoffe des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms und den Übergang in andere Krankheitsstadien zurückzuführen. Die Studie war designt, um eine 25 % -ige Reduktion der Überlebens-Hazard Ratio nachweisen, was einer Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 33 Monate auf 44 Monate bei Patienten mit einer hohen Tumorlast und von 67 Monate auf 89,3 Monate bei Patienten mit einer niedrigen Tumorlast entspricht. Nachdem Addendum 3 in Kraft getreten ist, schloss die Studie E3805 ungefähr 12 Patienten pro Monat ein und übertraf damit die in Addendum 3 genannte erwartete Einschlussrate von 8 Patienten pro Monat. Darüber hinaus haben etwa 70 % der Patienten, basierend auf den vorläufigen Daten, die auf dem DMC-Meeting im September 2011 veröffentlicht wurden, eine hohe Tumorlast in dieser Studie. Unter den oben genannten Annahmen benötigt die Studie 780 Patienten, um eine ausreichende *Power* aufrechtzuerhalten, und die Rekrutierung wird in 5,5 Jahren abgeschlossen sein, mit zusätzlichem *Follow-up* von 1,5 Jahren. Die Studie wird eine *Power* von 80 % haben, um eine Verbesserung um 33,3 % im medianen Gesamtüberleben über Behandlungen hinweg nachzuweisen. Dabei wird ein *log-rank*-Test mit einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,025, stratifiziert nach Alter, ECOG PS, Gebrauch einer kombinierten Androgenblockade und von der FDA zugelassene Medikamente zur Verzögerung skelettbezogener Ereignisse, Dauer der vorherigen adjuvanten Hormontherapie und Ausmaß der Erkrankung, angewandt. Quelle: (95)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen wurden für alle halbjährlichen ECOG-ACRIN DMC-Meetings durchgeführt, beginnend ab dem Zeitpunkt, wenn ca. 25 % der geplanten vollständigen Informationen verfügbar waren, was einem erstmaligen Zeitpunkt von ca. 35,5 Monate entsprach, fortgesetzt alle 6 Monate, bis entweder das Kriterium für ein vorzeitiges Studienende erfüllt waren oder die vollständigen Anzahl an Ereignissen aufgetreten war. 25 % der vollständigen Informationen unter der alternativen Hypothese ist gleichzusetzen mit 100 Ereignissen. Vollständige Informationen wurden erreicht, wenn 399 Patienten gestorben sind. Die finale Analyse wird für diesen Zeitpunkt geplant.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studie CHAARTED wurde auf ein vorzeitiges Studienende zugunsten der Nullhypothese unter Verwendung einer wiederholten Konfidenzintervall-Methodik, ähnlich dem beschriebenen Vorgehen von Jennison und Turnbull, überwacht. Bei jeder Interimsanalyse wurde das nominale (1-2 X alpha) Konfidenzintervall zugehörig zum *Hazard Ratio* des Gesamtüberlebens für den Vergleich von Arm B zu Arm A berechnet, wobei alpha das nominal einseitige Signifikanzniveau der Nutzungsfunktionsgrenze am Informationsanteil für den jeweiligen Analysezeitpunkt ist. Wenn die obere Grenze des wiederholten Konfidenzintervalls kleiner als 1,33 ist, kann das DMC erwägen, einen Arm der Studie zu schließen oder die Studie wegen insgesamt fehlender Behandlungsunterschiede vorzeitig zu beenden. Informationen aus den Interimsanalysen wurden vom DMC überprüft, welches entscheiden konnte, die Studie vorzeitig zu beenden, wenn Wirksamkeit oder Zwecklosigkeit nachgewiesen wurden. Aufgrund von Verzögerungen bei der Einleitung der Datenerfassung und Verzögerungen bei der Datenübermittlung und -verarbeitung ist es wahrscheinlich, dass die tatsächlichen Analysezeiten 6-12 Monate später liegen werden. Quelle: (95)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden entweder in den Docetaxel + ADT-Arm oder in den alleinigen ADT-Arm randomisiert. Es wurde kein Gleichgewicht der Behandlungszuteilung je Studienzentrum implementiert. Quelle: (95)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden mittels einer permutierten Block-Randomisierung im Verhältnis 1:1 den Behandlungsgruppen zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren: 1) Alter: ≥ 70 Jahre vs. < 70 Jahre; 2) ECOG PS: 0-1 vs. 2; 3) Beabsichtigter Gebrauch einer kombinierten Androgenblockade mehr als 30 Tage vom Beginn der Behandlung 4) Vorherige adjuvante Hormontherapie: > 12 Monate vs. ≤ 12 Monate 5) Gebrauch von FDA-zugelassenen Medikamenten zur Verzögerung von skelettassoziierten Ereignissen 6) Ausmaß der Erkrankung: hohe vs. niedrige Tumorlast Quelle: (95)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation	Insitutionen konnten die geeigneten Patienten für die Studie über die ECOG-Webseite 24 Stunden am Tag,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	7 Tage die Woche über ein web-basiertes Patientenregistrierungsprogramm einschreiben. Die Randomisierung wurde über das Central Randomization Desk des ECOG-ACRIN abgewickelt.
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?	Insitutionen konnten die geeigneten Patienten für die Studie über die ECOG-Webseite 24 Stunden am Tag, 7 Tage die Woche über ein web-basiertes Patientenregistrierungsprogramm einschreiben. Die Randomisierung wurde über das Central Randomization Desk des ECOG-ACRIN abgewickelt.
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?	Bei der Studie CHAARTED handelte es sich um eine Open-Label-Studie. Quelle: (10)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angabe.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die jeweiligen Endpunkte wurden Kaplan-Meier Schätzer für die Ereignis-Zeit Verteilung verwendet. Das jeweilige *Hazard Ratio* wurde mittels eines *Cox-Proportional Hazard Model*, stratifiziert nach den zuvor beschriebenen Kriterien, geschätzt. Ein stratifizierter log-rank Test wurde für den Vergleich zwischen den Gruppen herangezogen. Es wurden zweiseitige p-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Die Analysen basierten auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten beinhaltete. Quelle: (10)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen im Studienprotokoll geplant. Die Publikation zur Studie wies für das Gesamtüberleben die folgenden Subgruppenanalysen auf: • Alter (≥ 70 Jahre vs. < 70 Jahre) • ECOG *Performance Status* (0 oder 1 vs. 2) • Rasse (Weiß vs. sonstige oder unbekannt) • Tumorlast (niedrig vs. hoch) • Metastasentyp (Viszerale Metastase mit oder ohne Knochenmetastasen vs. hohe Tumorlast mit Knochenmetastasen) • *Gleason Score* (< 8 vs. ≥ 8)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorherige lokale Therapie (Nein vs. Ja) • Kombinierte Androgenblockade > 30 Tage (Nein vs. ja) • Behandlung für skelettbezogene Ereignisse mit Beginn der ADT-Behandlung (Nein vs. Ja) Quelle: (10, 95)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 182
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	a) 790 Patienten wurden randomisiert (ITT-Population) • Docetaxel + ADT: N = 397 • ADT allein: N = 393 b) Patienten, die mindestens eine Dosis der Behandlung erhalten (Safety-Population) • Docetaxel + ADT: N = 390 • ADT allein: N = 392 c) Patienten, die in die primäre Endpunktanalyse einbezogen wurden (ITT-Population) • Docetaxel + ADT: N = 397 • ADT allein: N = 393 Quelle: (10)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Docetaxel + ADT-Behandlungsgruppe</u> Insgesamt erhielten 7 randomisierte Patienten kein Docetaxel während der Studie CHAARTED. 5 Patienten zogen die Einwilligung zurück, 1 Patient erhielt keine Behandlung auf Basis einer medizinischen Entscheidung und einen weiteren Patienten wurden keine Behandlungsinformationen eingereicht. <u>ADT-Behandlungsgruppe</u> 1 Patient wurde aus der *Safety*-Population ausgeschlossen, da er kein *Follow-Up* aufwies. Quelle: (10)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen Juli 2006 und Dezember 2012 wurden 790 Patienten in die Studie randomisiert. Der Datenschnitt der Studie zum Gesamtüberleben von am 23. Dezember 2013 statt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zu diesem Zeitpunkt 28,9 Monate, mit insgesamt 136 aufgetretenen Todesfällen in der ADT-Gruppe und 101 Todesfällen in der Docetaxel + ADT-Gruppe Alle anderen Daten spiegeln den Datenstand vom 23. Dezember 2014 wider. Quelle: (10)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist gemäß der Studienregister noch laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

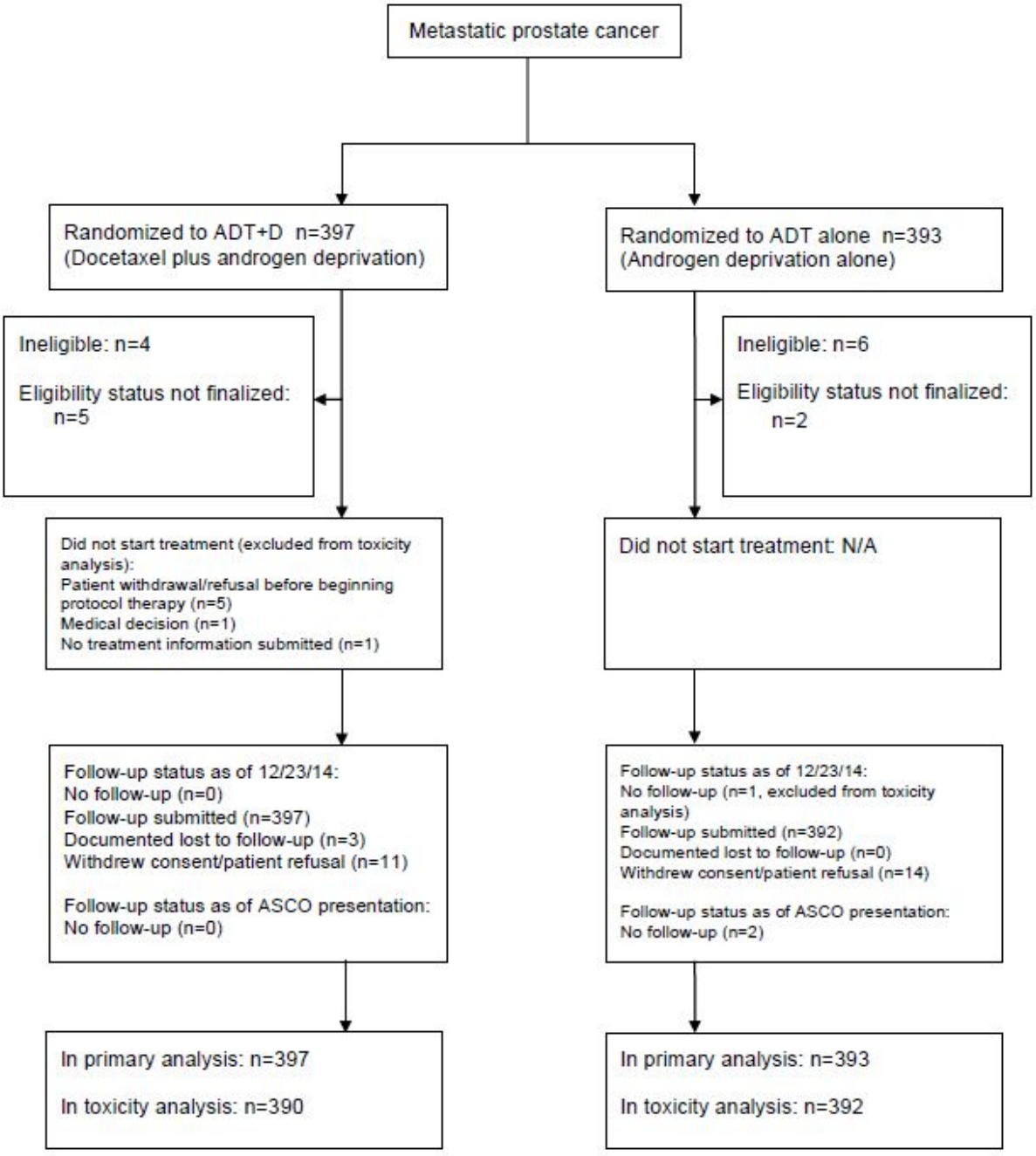


Abbildung 182: Patientenfluss der Studie CHAARTED
Quelle: entnommen aus (10)

Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie STAMPEDE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie STAMPEDE ist eine multinationale, mehrstufige, mehrarmige und multizentrische, randomisierte Plattformstudie der Phasen II und III, welche neue Behandlungskonzepte bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Hochrisiko und mHSPC, die zum ersten Mal eine Langezeitbehandlung mit einer ADT begannen, untersuchte. Die Studie zielte darauf ab zu eruieren, ob die Art und Weise, wie das Prostatakarzinom derzeit behandelt wird, entweder durch Hinzufügen neuer Behandlungen zur Standardversorgung oder durch Modifizierung der Art der Hormontherapie, mit dem Ziel die Lebensqualität durch Verringerung von Nebenwirkungen der Behandlung zu erhöhen, verbessert werden kann. <u>Fragestellung des zugrundeliegenden Dossiers:</u> Für das vorliegende Dossier ist aus der Studie STAMPEDE der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Hinzunahme von Docetaxel zur Standardtherapie ADT + Prednisolon (Arm C) gegenüber der alleinigen Behandlung mit der Standardtherapie (ADT; Arm A) bei Patienten mit einem metastasierten hormonsensitivem Prostatakarzinom von Relevanz. Quelle: (92)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine mehrarmige und mehrstufige (MAMS) randomisierte Studie im Plattform-Design. Eine Randomisierung fand in die folgenden Behandlungsarme statt: • Arm A: ADT (Standard) • Arm B: Zoledronsäure + ADT • Arm C: Docetaxel + ADT • Arm D: Celecoxib + ADT • Arm E: Zoledronsäure + Docetaxel + ADT • Arm F: Zoledronsäure + Celecoxib + ADT • Arm G: Abirateron + ADT • Arm H: prostataspezifische Radiotherapie + ADT bei M1-Patienten • Arm J: Enzalutamid + Abirateron + ADT • Arm K: Metformin + ADT Eine Randomisierung in die relevanten Studienarme A

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und C fand im Verhältnis 2:1 statt. Quelle: (9, 92)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Jahr 2005 war für die Studie STAMPEDE geplant, Patienten in insgesamt fünf Interventionsarme (Arm B – Arm F; siehe Punkt 3a) zu rekrutieren und randomisieren. Ab dem Jahr 2011 wurden diese Interventionsarme um die beschriebenen Arme G – K erweitert. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf den Vergleich der Studienarme A und C, für welche auch keine weiteren nachträglichen Änderungen bekannt sind. Quelle: (9, 92, 111)
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>**
		Patienten müssen beide Kriterien in Abschnitt 1 oder mindestens ein Kriterium in Abschnitt 2 oder mindestens ein Kriterium in Abschnitt 3 des Protokolls erfüllen. Zusätzlich müssen alle Patienten die Kriterien in Abschnitt 4 erfüllen:
		
		1. Neu-diagnostizierte nicht-metastatische Lymphknoten-negative Hochrisiko-Erkrankung
		BEIDE:
		• Mindestens zwei der folgenden drei Kriterien:
		  • T Kategorie T3/4,
		  • PSA ≥ 40 g/ml oder
		  • *Gleason-Score* 8–10
		• Geplante Radiotherapie (sofern keine Kontraindikation besteht; eine Ausnahme kann erteilt werden vor der Patienteneinwilligung, nach Diskussion mit der MRC CTU).
		ODER
		2. Neu-diagnostiziertes, metastasiertes oder Lymphknoten-positives Prostatakarzinom
		• Stadium Talle N1 M0 oder Talle Nalle M11 mit:
		  • T Stadium: Ausmaß des Haupttumors (Primärtumor)
		  • N Kategorie: Befall regionaler Lymphknoten
		  • M Kategorie: Fernmetastasen oder nicht regionale Lymphknoten
		ODER
		3. Vorangegangene Therapie mit einer radikalen Prostatektomie oder Radiotherapie, jetzt rezidiviert
		• Mindestens eines der Kriterien:
		  • PSA ≥ 4 ng/ml und Verdopplungszeit weniger als 6 Monate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• PSA ≥ 20 ng/ml • N1 • M1 UND 4. Gilt für alle Patienten • Histologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata • Geplante ADT-Therapie • Behandlungsarzt und Patienten sollten darüber entschieden haben, ob Docetaxel Teil des Behandlungsstandards vor Randomisierung werden sollte. Gesundheitliche Eignung für die Therapie gemäß Protokoll sowie die Nachuntersuchungen (Follow-up), mit einem WHO *Performance Status* von 0–2 • Gesundheitliche Eignung für die Therapie gemäß Protokoll und sowie die Nachuntersuchungen (Follow-up), WHO *Performance Status* (0–2) • Beendigung entsprechender Untersuchungen noch vor Randomisierung • Adäquate hämatologische Funktionen: Neutrophile Granulozyten ≥ 1,5 x 109/l und Thrombozyten ≥ 100 x 109/l • Kreatinin-Clearance > 30 ml/min • Serum-Kalium ≥ 3,5 mmol/l • Unterschriebene Einverständniserklärung • Bereitschaft und Verpflichtung den Nachuntersuchungen nachzukommen (Nachuntersuchungs-Dokumentationsbogen) • Nutzung von effektiven Verhütungsmethoden **<u>Ausschlusskriterien</u>** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen: 1. Vorherige systemische Therapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Prostatakrebs mit Ausnahme der oben genannten Fälle 2. Hirnmetastasen oder leptomeningeale Erkrankung 3. Abnormale Leberfunktionen definiert durch eines aus Folgendem:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Serum-Bilirubin-Konzentration ≥ 1,5 x Upper Limit of Normal (ULN), ausgenommen sind Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom, bei welchen die Obergrenze der Serum- Bilirubin-Konzentration bei 51,3 µmol/l oder 3 mg/dl liegt ○ Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) ≥ 2,5 x ULN 4. Jegliche frühere oder aktuelle bösartige Erkrankung, die nach Ansicht des zuständigen Arztes die Behandlung oder Beurteilung von STAMPEDE beeinträchtigen kann 5. Jegliche Operation (z.B. TURP), die innerhalb der letzten 4 Wochen durchgeführt wurde 6. Patienten mit einer signifikanten Herz-Kreislauf-Erkrankung, einschließlich: - Schwere / instabile Angina - Myokardinfarkt weniger als 6 Monate vor der Randomisierung • Arterielle thrombotische Ereignisse weniger als 6 Monate vor der Randomisierung • Klinisch signifikante Herzinsuffizienz, welche eine Behandlung erfordert, definiert gemäß *New York Heart Association* (NYHA) Klasse II oder höher 1 • Zerebrovaskuläre Erkrankung (z. B. Schlaganfall oder vorübergehender ischämischer Vorfall) weniger als 6 Monate vor der Randomisierung • Oder jene andere bedeutende Herz-Kreislauf-Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes bedeutet, dass der Teilnehmer für eine der Studienbehandlungen ungeeignet ist. 7. Vorherige Chemotherapie gegen Prostatakrebs 8. Patienten, die vor der Randomisierung einer Langzeit-Hormontherapie ausgesetzt waren 9. Patienten, die einer systemischen Behandlung gegen das Prostatakarzinom (ohne ADT oder Patienten, die Abirateron als Teil des SOC erhalten) ausgesetzt waren Quelle: (9, 92)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 10 Studienzentren in der Schweiz und 110 Studienzentren in England durchgeführt. Quelle: (9, 92)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten	**<u>Behandlungsarm: Docetaxel + ADT</u>**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Docetaxel (75 mg / m²) wurde am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus, über 6 Zyklen hinweg mit Prednisolon (10 mg) täglich und einer gängigen Prämedikation (8 mg Dexamethason zweimal täglich für zwei Tage, beginnend am Vorabend der Chemotherapie) vor jeder Injektion verabreicht. Die gleichzeitig verabreichte ADT setzte sich wie folgt zusammen: LHRH-Agonist oder -Antagonist oder chirurgische Kastration durch bilaterale Orchiektomie. Die geplante Dauer der ADT sollte mindestens 2 Jahre betragen. **Behandlungsarm: ADT** LHRH-Agonist oder -Antagonist oder chirurgische Kastration durch bilaterale Orchiektomie. Die geplante Dauer der ADT sollte mindestens 2 Jahre betragen. Quelle: (9, 111)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Endpunkte** • Gesamtüberleben (OS); (Effektivitätsstufe IV) • Überleben ohne Therapieversagen (FFS); (Effektivitätsphase I-III) • Verträglichkeit (Toxizität); (Pilotphase) **Sekundäre Endpunkte** • Durchführbarkeit; (Pilotphase) • Gesamtüberleben (OS); (Effektivitätsphase I-III) • Biochemisches Versagen; (Effektivitätsphase I-III) • Progressionsfreies Überleben (PFS); (Effektivitätsphase I-III) • Krankheitsspezifisches Überleben; (Effektivitätsphase I-III) • Lymphknotenprogression; (Effektivitätsphase I-III) • Fernmetastasen (Effektivitätsphase I-III) • Skelettbezogene Ereignisse; (Effektivitätsphase I-III) • Therapie der Progression; (Effektivitätsphase I-III) • Toxizität; (Effektivitätsphase I-III) • Kein Prostatakarzinom-bedingter Tod (Effektivitätsphase I-III) • Lebensqualität; (EORTC QLQ-C30 und QLQ-PR25; (Effektivitätsstufe IV) • Kosteneffizienz (EQ-5D-3L); (Effektivitätsstufe IV) • Überleben ohne Therapieversagen (FFS); (Effektivitätsstufe IV)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Quelle: (9, 92, 100, 111)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Während des Studienverlaufs der Studie STAMPEDE fanden keine Veränderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn statt. Lediglich eine Änderung des Studiendesigns in Form von zusätzlichen Interventionsarmen fand ab 2011 statt, welche aber keine Auswirkung auf den Vergleich der Studienarme C versus A hatte. Quelle: (9, 111)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße der Studie wurde unter Verwendung von *Stata nstage* und Vorgängerprogrammen berechnet, welche das Design von mehrstufigen Studien ermöglichen. Unter der Annahme eines medianen Überlebens ohne Therapieversagen von 2 Jahren und eines medianen Gesamtüberlebens zwischen 4 und 5 Jahren für ADT zielte die Studie auf eine relative Differenz von 25 % zwischen den beiden Behandlungsarmen sowohl für das Überleben ohne Therapieversagen (*Hazard Ratio* für Behandlungsversagen, 0,75) als auch für das Gesamtüberleben (*Hazard Ratio* für Tod, 0,75) ab. Die Hauptanalyse für den Vergleich des Gesamtüberlebens erforderte das Auftreten von etwa 400 Todesfällen in der Kontrollgruppe für eine *Power* von 90 % und einem einseitigen Alpha von 2,5 %. Quelle: (9)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Formale Interimsanalysen der akkumulierten Daten fanden in regulären Intervallen statt. Die Analyse wurde vom *Independent Data Monitoring Commitee* (IDMC) unter den Gesichtspunkten eines Studienabbruchs aufgrund fehlender Wirksamkeit geprüft. Es fanden drei intermediäre Analysen zum Überleben ohne Therapieversagen (März 2010, April 2011 und Mai 2012) statt. Quelle: (9)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels Telefons unter Verwendung eines computergestützten Algorithmus im Verhältnis 2:1 in die Studienarme A (ADT) und C (Docetaxel + ADT). Quelle: (9)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis 1:1. Zudem wurde eine Stratifizierung nach Zentrums (Krankenhaus), des Alters bei Randomisierung, des Vorhandenseins von Metastasen, der geplanten Strahlentherapie, einer Knotenbeteiligung, des WHO *Performance Status*, einer geplanten Hormontherapie und der regelmäßigen Anwendung von Aspirin oder eines anderen NSAR.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Quelle: (9)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten, Ärzte und Datenanalysten wurden bei der Behandlungszuteilung nicht verblindet. Die Verblindung der Zuteilung der Behandlung wurde als undurchführbar und von begrenztem Nutzen angesichts des primären Endpunktes angesehen. Quelle: (9)
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 wurde zentral per Telefon unter Verwendung eines computergestützten Algorithmus durchgeführt. Quelle: (9)
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?	Patienten, Ärzte und Datenanalysten wurden bei der Behandlungszuteilung nicht verblindet. Die Verblindung der Zuteilung der Behandlung wurde als undurchführbar und von begrenztem Nutzen angesichts des primären Endpunktes angesehen. Quelle: (9)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Standardmethoden von Überlebenszeitanalysen wurden verwendet, um *Timt-to-Event* Daten zu berechnen. *Cox-Proportional-Hazard*-Regressionsmodelle wurden verwendet, um die meisten relativen Behandlungseffekte zu schätzen. Dieses Modell wurde adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren (außer Krankenhaus und geplante Hormontherapie) und stratifiziert nach Zeiträumen, definiert durch Hinzufügung eines neuen Behandlungsarms oder Beendigung der Rekrutierung des laufenden Behandlungsarms. Ein HR unter 1,00 favorisierte den Interventionsarm. Flexible parametrische Modelle wurden mit 4 Freiheitsgraden für jede Baseline-*Hazard*-Funktion und zeitabhängigen Effekte konstruiert und um Stratifizierungsfaktoren sowie Zeitperioden adjustiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mediane und 5-Jahres-Schätzer entstammen aus dem an die Daten angepassten, flexiblen parametrischen Modell; diese sind zuverlässiger als das Auslesen der Kaplan-Meier-Kurven. Die proportionalen Hazard-Annahmen wurde getestet. Die beschränkte mittlere Überlebenszeit wurde in Gegenwart von Nichtproportionalität hervorgehoben. Regressionsmodelle von Fine und Gray wurden für die konkurrierenden Risikoanalysen des Prostatakarzinom-spezifischen Überlebens verwendet (nicht metastasierte Prostatakarzinom-spezifische Überlebensanalysen adjustierten aufgrund fehlender Konvergenz nicht für den Zeitraum). Vordefinierte Analysen betrachteten die Konsistenz des Behandlungseffekts innerhalb der Stratifizierungsfaktoren, über die Zeitperiode, sowie auch nach kategorisiertem Gleason Score (≤ 7, 8+, unbekannt), rezidivierender Erkrankung und dem PSA-Wert vor Hormontherapie. Alle Tests waren zweiseitig mit Konfidenzintervallen bei 95 %. Quelle: (9)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Der statistische Analyseplan der Studie STAMPEDE wurde modifiziert, um eine gesonderte Betrachtung der Patienten mit einer niedrigen und hohen Tumorlast – analog der Studie CHAARTED und GETIG-AFU 15 – vorzunehmen. Gleichzeitig wurden für die Endpunkt Gesamtüberleben und Überleben ohne Therapieversagen folgende Subgruppenanalysen berechnet: o Metastasenstatus (M0 vs. M1) o Nodalstatus (N0 vs. N+ vs. NX) o *Gleason-Score* (≤ 7 vs. 8–10 vs. unbekannt) o Alter bei Randomisierung (< 70 vs. ≥ 70) o WHO *Performance Status* (0 vs. ≥ 1) o NSAR oder Aspirin Gebrauch (nein vs. ja) o Radiotherapie geplant (nein vs. ja) o Rekurrente Erkrankung (nein vs. ja) Quelle: (9)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 183
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	**a) Randomisierte Patienten** • Arm A (ADT): N = 1.184 • Arm C (Docetaxel + ADT): N = 592 **b) Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (*Safety*-population)** • Arm A (ADT): N = 1.228 • Arm C (Docetaxel + ADT): N = 550

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Population, die für die Wirksamkeitsanalysen herangezogen wurde (ITT Population)
		• Arm A (ADT): N = 1.184
		• Arm C (Docetaxel + ADT): N = 592
		• Relevante M1-Population:
		  o Arm A (ADT): N = 724
		  o Arm C (Docetaxel + ADT): N = 362
		Quelle: (9)

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Abbildung 183
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen dem 05.10.2005 und dem 31.03.2013 wurden insgesamt 1.776 Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme A und C randomisiert (1.184 Patienten in die Docetaxel-Gruppe und 592 Patienten in den Vergleichsarm). Die Datenbak wurden 13. Mai 2015 gesperrt, mit einem Datenschnitt zum 4. März 2015. Die mediane Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer betrug 43 Monate. Quelle: (9)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie gilt gemäß Studienregistern noch als laufen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

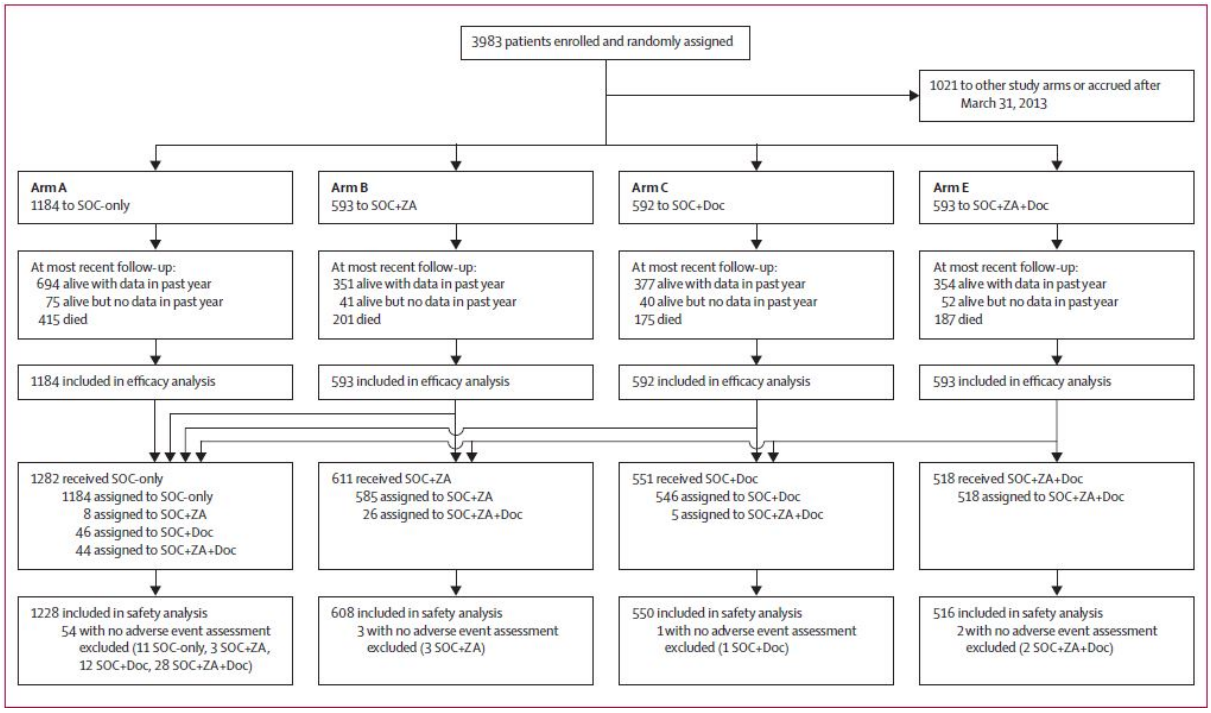


Abbildung 183: Patientenfluss der Studie STAMPEDE – Docetaxel-Vergleich
Quelle: entnommen aus (9)

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 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ENZAMET

Studie: ENZAMET

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) Ltd. Clinical Study Report: Randomized Phase 3 Trial of Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer: ENZAMET. Stand: 10.06.2019. 2019.	A

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 eine multinationale, multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung basierte auf einem computergenerierten Randomisierungsschema in einem Verhältnis von 1:1, 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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Probanden wurden beim *Screening* im gesicherten, zentralisierten Randomisierungssystem erfasst, welches einen Patienten entweder dem Enzalutamid-Arm oder dem NSAA-Arm mithilfe einer einfachen Randomisierung (im Verhältnis 1:1) zuordnete, sofern der Unterschied zwischen den Gruppen in der Gesamtanzahl für dieses Stratifikationsprofil des Patienten innerhalb von ± 3 lag. Anderenfalls wurde dieser Patient der Gruppe mit der kleineren Gesamtanzahl zugeordnet. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als „niedrig“ eingestuft. (A)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (direkter Vergleich)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 (OS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem zählt das „Gesamtüberleben (OS)“ aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfärzte erhoben werden kann. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (indirekter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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 (OS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem zählt das „Gesamtüberleben (OS)“ aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfärzte erhoben werden kann. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Beurteilung einer radiographischen Progression liegen klar definierte Kriterien nach RECIST Version 1.1 oder PCWG2 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Zudem besitzt die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Klinisches progressionsfreies Überleben (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 „Klinisches progressionsfreies Überleben“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Zudem besitzt die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatisches progressionsfreies Überleben (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Zudem hat die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten

Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – PSA progressionsfreies Überleben (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 „PSA progressionsfreies Überleben“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Beurteilung einer PSA-Progression liegen klar definierte Kriterien vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Zudem hat die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Beurteilung der nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes lag ein klar definiertes Kriterium von < 0,2 ng/mL vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Zudem hat die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (direkter Vergleich)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (indirekter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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 „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potenzielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 (indirekter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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 „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potenzielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – EQ-5D VAS (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 „EQ-5D VAS“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 (indirekter Vergleich)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität –EORTC QLQ-PR25 (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. (A)

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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität –EORTC QLQ-PR25 (indirekter Vergleich)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Um eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden jedoch die unverblindeten Wirksamkeitsergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Allerdings kann eine potentielle Verzerrung durch die subjektive Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen. (A)

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 anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen. (A)

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“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen. (A)

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 Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen. (A)

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 anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse (direkter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen. (A)

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 anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (direkter Vergleich)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen. (A)

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 anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (A)

Endpunkt: Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (indirekter Vergleich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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 anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Zudem liegen zur Einordnung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses klar definierte Kriterien zugrunde. Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (A)

Endpunkt: Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse (direkter Vergleich)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Die Durchführung des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT Docetaxel konnte durch die spezifische Selektion der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm ohne begleitende Docetaxel-Behandlung sowie der Patienten im NSAA-Arm mit begleitender Docetaxel-Behandlung ermöglicht werden. Durch die Betrachtung unterschiedlicher Strata (der begleitende Einsatz von Docetaxel ist ein Stratifizierungsfaktor) kommt es in der Folge zu wenigen Unterschieden in den demographischen Charakteristika zu Studienbeginn. Der Einfluss der demographischen Charakteristika auf das Gesamtergebnis ist im vorliegenden Fall nicht bekannt, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.
Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen. (A)

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 „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Durch Selektion des spezifischen Patientenkollektivs in der Studie ENZAMET kann jedoch ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten durch Zugehörigkeit der jeweils anderen Stratifizierungsvariablen wenige Unterschiede in den demographischen Charakteristika aufweisen und der Einfluss auf das Gesamtergebnis im vorliegenden Fall nicht bekannt ist.

Einer potentiellen Verzerrung durch die Unterschiede in den Beobachtungszeiten zur Sicherheit (Median: 26,9 Monate), welche zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet ist, wird mittels der durchgeführten Expositionszeit-adjustierten Analysen Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ARCHES

Studie: ARCHES

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht ARCHES: Clinical Study Report: 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)	A

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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung basierte auf einem computergenerierten Randomisierungsschema in einem Verhältnis von 1:1, 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:

Die Probanden wurden beim Screening im *Interactive Response Technology-System* (IRT) erfasst, um eine Probandennummer zu generieren. Die Randomisierungsnummer wurde auf der Grundlage der vom IRT erhaltenen Informationen vergeben. Die Behandlung wurde daraufhin zufällig auf den Enzalutamid + ADT-Arm oder Placebo + ADT-Arm durch das IRT-System zugeordnet und die Verdeckung der Gruppenzuteilung folglich gewährleistet. (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 ARCHES-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)

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 ARCHES-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)

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:

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 1:1 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 Response Technology-System* (IRT) 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 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. Von einem möglichen Einfluss auf die Verzerrung der Ergebnisse aufgrund eines Therapiewechsels aus der Vergleichsgruppe in die Enzalutamid-Gruppe (*Cross-over*) kann nicht ausgegangen werden.
Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der Patienten, behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als „niedrig“ eingestuft. (A)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

5. 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)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (OS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem zählt das „Gesamtüberleben (OS)“ 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 beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)

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)

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 „Symptomatisches skelettales Ereignis“ wurde anhand der mITT Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur Kastrationsresistenz

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)

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 zur Kastrationsresistenz“ wurde anhand der mITT Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25

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)

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 „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P

5. 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)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ wurde anhand der mITT Population ausgewertet, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastase aufwiesen. Da der Anteil ausgeschlossener Patienten im Verhältnis zur ITT-Population je Behandlungsarm < 10 % war, wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-PR25

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)

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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ somit als niedrig eingestuft. (A)

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)

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 (m*Safety*-Population) ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT (inkl. Schweregrade)

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)

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 SOC und PT“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (m*Safety*-Population) ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ somit als niedrig eingestuft. (A)

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)

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 (m*Safety*-Population) ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ somit als niedrig eingestuft. (A)

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)

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 (m*Safety*-Population) ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Tabelle 4-294 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie STAMPEDE

Studie: STAMPEDE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Primärpublikation: James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10024): 1163-77.	A

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:

Die Studie STAMPEDE ist eine offene Studie, randomisiert kontrollierte Phase II-III Studie (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie STAMPEDE erfolgte die Randomisierung zentral anhand eines computergestützten Algorithmus (entwickelt von der *Medical Research Council Clinical Trials Unit*) unter Berücksichtigung unterschiedlicher Stratifizierungsfaktoren. (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:

In der Studie STAMPEDE erfolgte die Randomisierung zentral anhand eines computergestützten Algorithmus (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:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als „niedrig“ eingestuft. (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:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. 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. Demnach besitzt die fehlende Verblindung der Patienten und Prüfärzte lediglich eine untergeordnete Rolle beim Gesamtüberleben. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher für die Studie STAMPEDE trotz des *Open-Label*-Designs insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis“ wurde daher für die Studie STAMPEDE trotz des *Open-Label*-Designs insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Basierend auf der subjektiven Einschätzung des Endpunktes durch den Patienten, ist bei fehlender Verblindung eine potentielle Verzerrung nicht auszuschließen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher für die Studie STAMPEDE aufgrund des *Open-Label*-Designs insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Basierend auf der subjektiven Einschätzung des Endpunktes durch den Patienten, ist bei fehlender Verblindung eine potentielle Verzerrung nicht auszuschließen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher für die Studie STAMPEDE aufgrund des *Open-Label*-Designs insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Basierend auf der subjektiven Einschätzung des Endpunktes durch den Patienten, ist bei fehlender Verblindung eine potentielle Verzerrung nicht auszuschließen.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher für die Studie STAMPEDE aufgrund des *Open-Label*-Designs insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Basierend auf der subjektiven Einschätzung des Endpunktes durch den Patienten, ist bei fehlender Verblindung eine potentielle Verzerrung nicht auszuschließen.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher für die Studie STAMPEDE aufgrund des *Open-Label*-Designs insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher für die Studie STAMPEDE trotz des *Open-Label*-Designs insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT (inkl. Schweregrade)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ wurde daher für die Studie STAMPEDE trotz des *Open-Label*-Designs insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher für die Studie STAMPEDE trotz des *Open-Label*-Designs insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A)

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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde daher für die Studie STAMPEDE trotz des *Open-Label*-Designs insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Tabelle 4-295 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CHAARTED

Studie: CHAARTED

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Protocol. CHAARTED: ChemoHormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 373(8): 737-746.	A
Primärpublikation: Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 373(8): 737-746.	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:

Die Studie CHAARTED ist eine offene Studie, randomisiert kontrollierte Phase III Studie (A, B)

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:

In der Studie CHAARTED wurde die Randomisierung im Verhältnis 1:1 mittels einer permutierten Block-Randomisierung durchgeführt. Die Randomisierung wurde über ein zentrales web-basiertes Patienten-Registrierungsprogramm durchgeführt. Stratifiziert wurden die Patienten nach Alter (< 70 Jahre versus ≥ 70 Jahre), ECOG *Performance Status* (PS 0 oder 1 versus PS 2), kombinierte Androgenblockade über mehr als 30 Tage (ja versus nein), Einnahme zugelassener Arzneimittel zur Verzögerung skelettaler Ereignisse (ja versus nein), Dauer der vorhergehenden ADT (< 12 Monate versus ≥ 12 Monate) sowie Tumorlast (niedrig vs. hoch). (A, B)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> 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:

In der Studie CHAARTED wurde die Randomisierung im Verhältnis 1:1 mittels einer permutierten Block-Randomisierung durchgeführt. Die Randomisierung wurde über ein zentrales web-basiertes Patienten-Registrierungsprogramm durchgeführt. Stratifiziert wurden die Patienten nach Alter (< 70 Jahre versus ≥ 70 Jahre), ECOG *Performance Status* (PS 0 oder 1 versus PS 2), kombinierte Androgenblockade über mehr als 30 Tage (ja versus nein), Einnahme zugelassener Arzneimittel zur Verzögerung skelettaler Ereignisse (ja versus nein), Dauer der vorhergehenden ADT (< 12 Monate versus ≥ 12 Monate) sowie Tumorlast (niedrig vs. hoch). (A, B)

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:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A, 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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Studiendesigns auf Studienebene insgesamt als „niedrig“ eingestuft. (A, B)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität - Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A, 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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ 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. Demnach besitzt die fehlende Verblindung der Patienten und Prüfärzte lediglich eine untergeordnete Rolle beim Gesamtüberleben. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher für die Studie CHAARTED trotz des *Open-Label-Designs* insgesamt mit niedrig bewertet. (A, B)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur Kastrationsresistenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A, 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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ wurde aufgrund trotz des *Open-Label*-Designs der Studie CHAARTED mit insgesamt niedrig bewertet. (A, B)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *Open-Label*-Design der Studie waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation. (A, 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:

Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-P“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Anhand der Publikation(en) ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-P“ wurde aufgrund des *Open-Label*-Designs der Studie CHAARTED mit insgesamt hoch bewertet, da eine potenzielle Verzerrung anhand der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden kann. (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.*
  - *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: Kaplan-Meier-Kurven zu den UE nach SOC und PT der Studie ARCHES

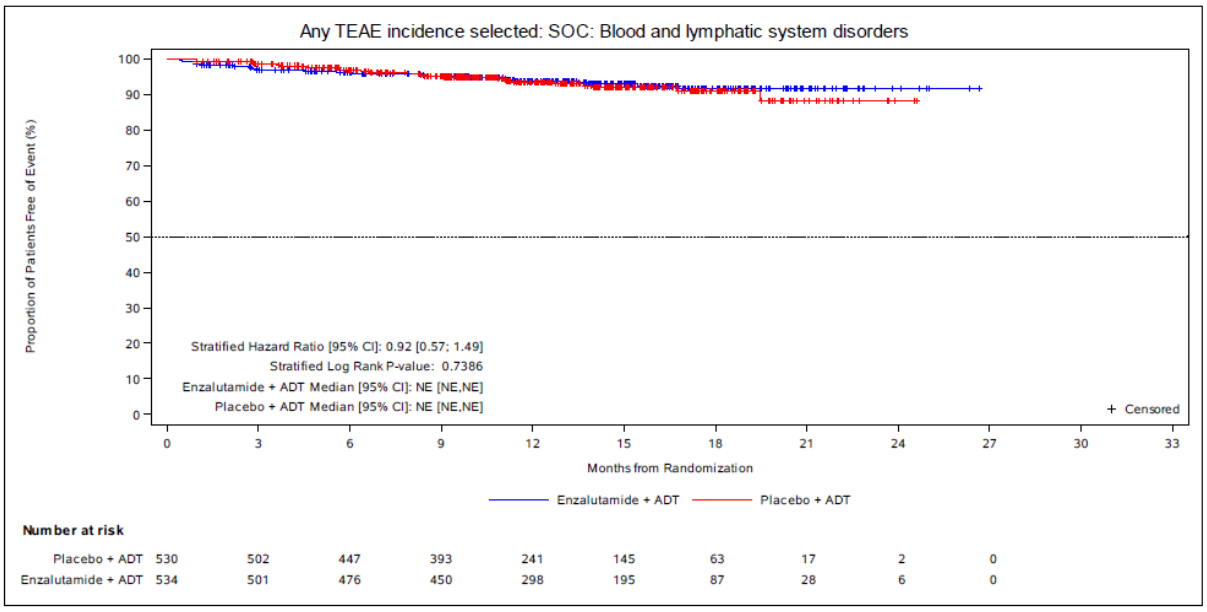


Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blut und des Lymphsystems (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

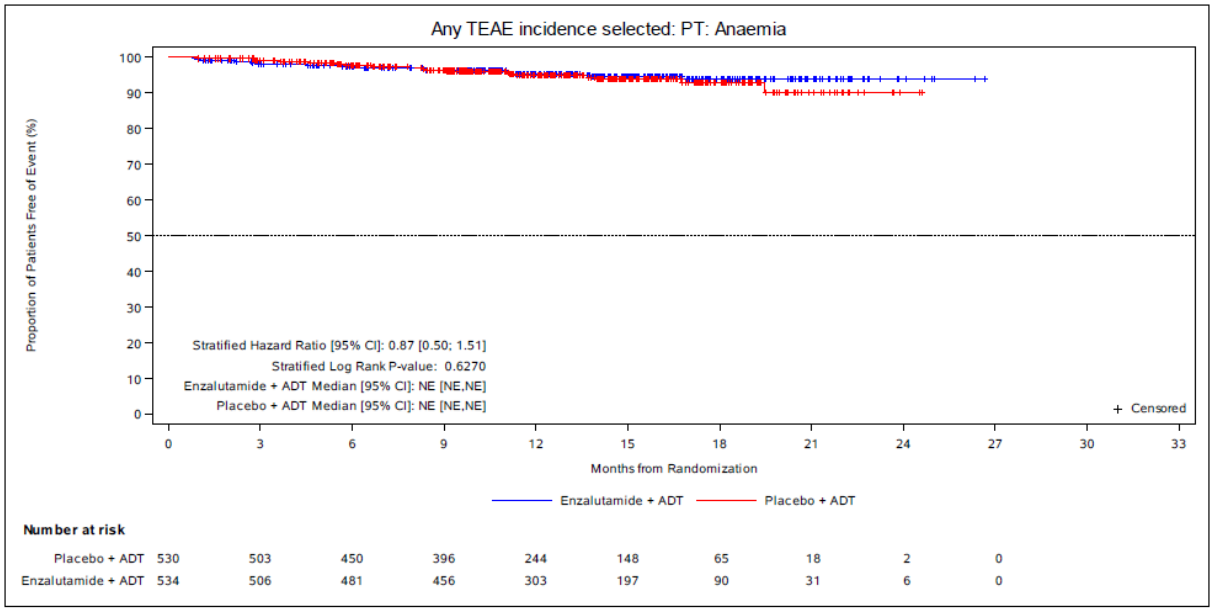


Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Anämie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

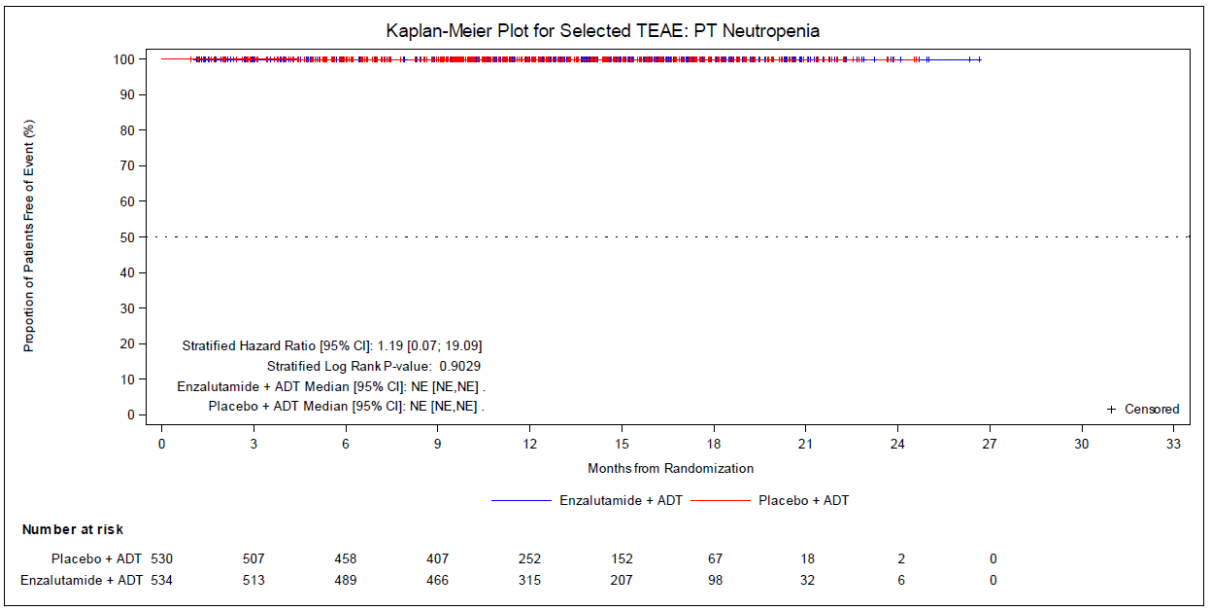


Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Neutropenie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

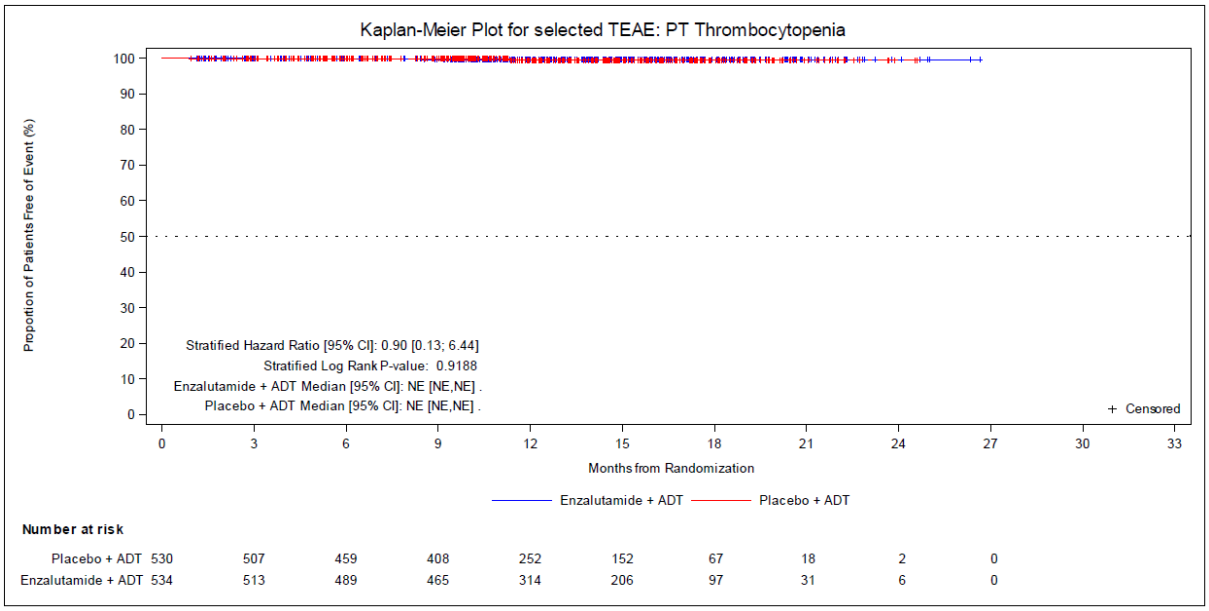


Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Thrombozytopenie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

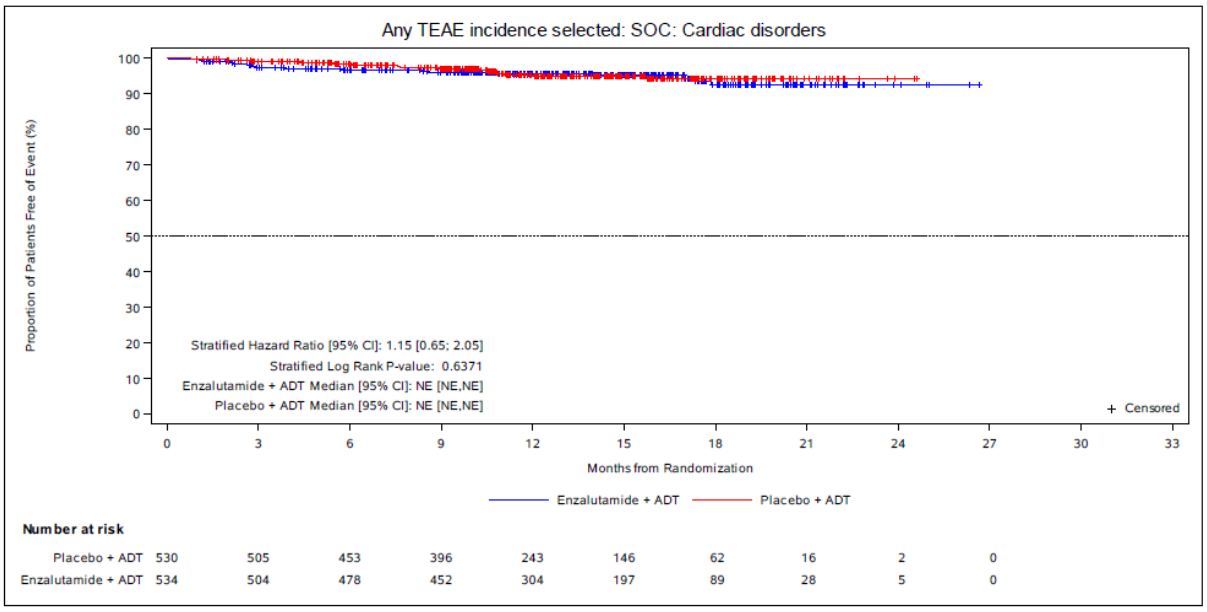


Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Herzerkrankung (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

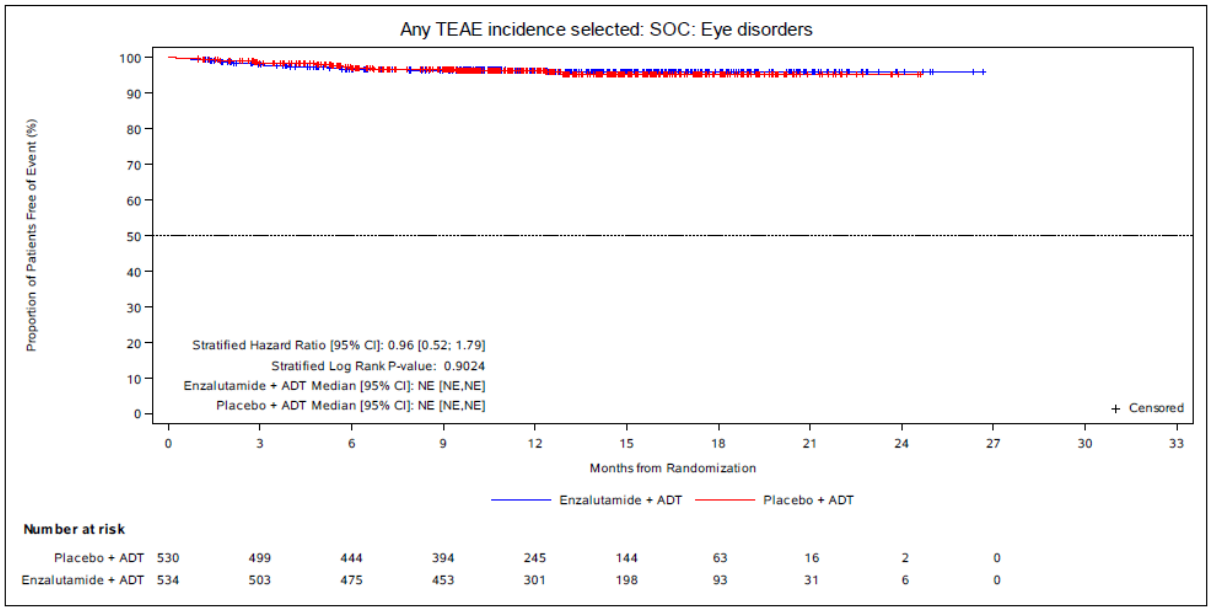


Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Augenerkrankung (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

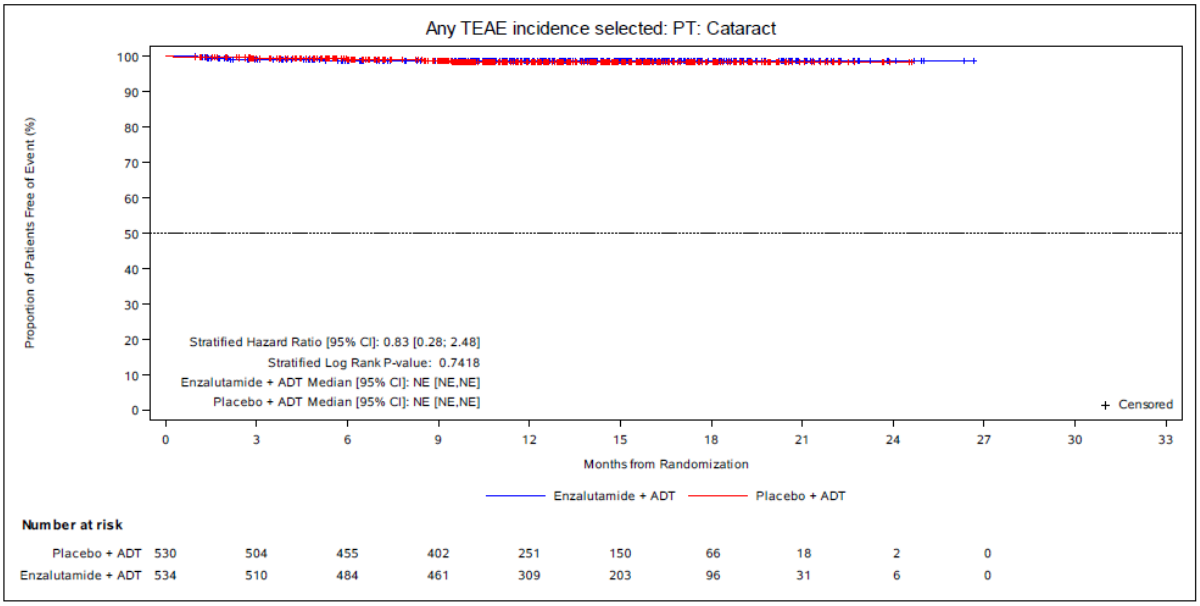


Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Katarakt (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

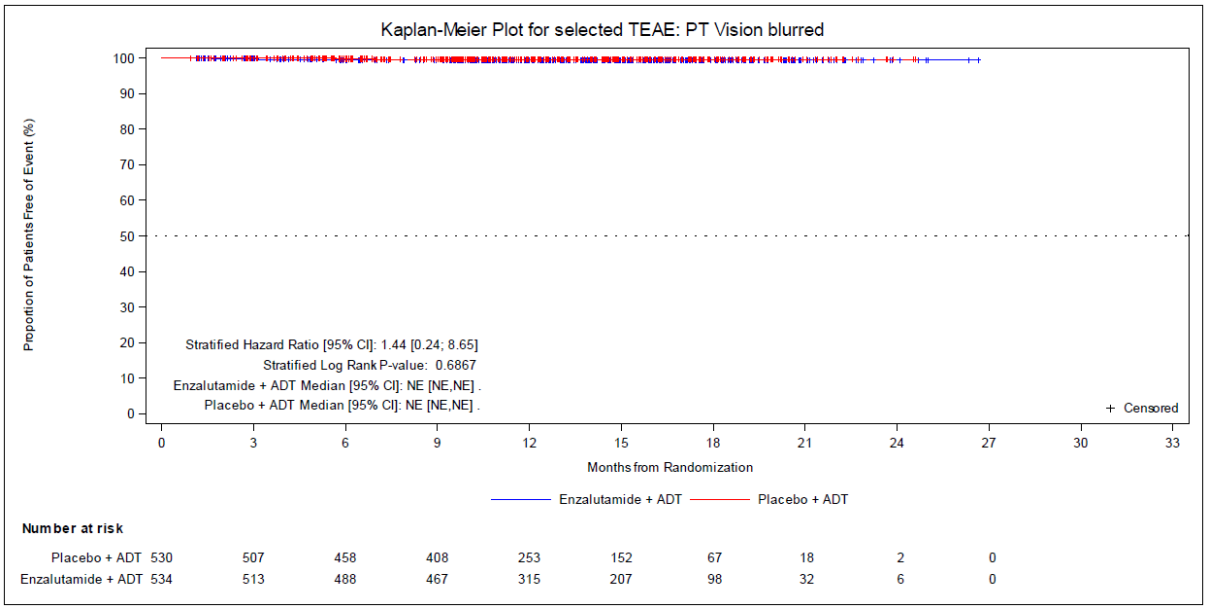


Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verschwommenes Sehen (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

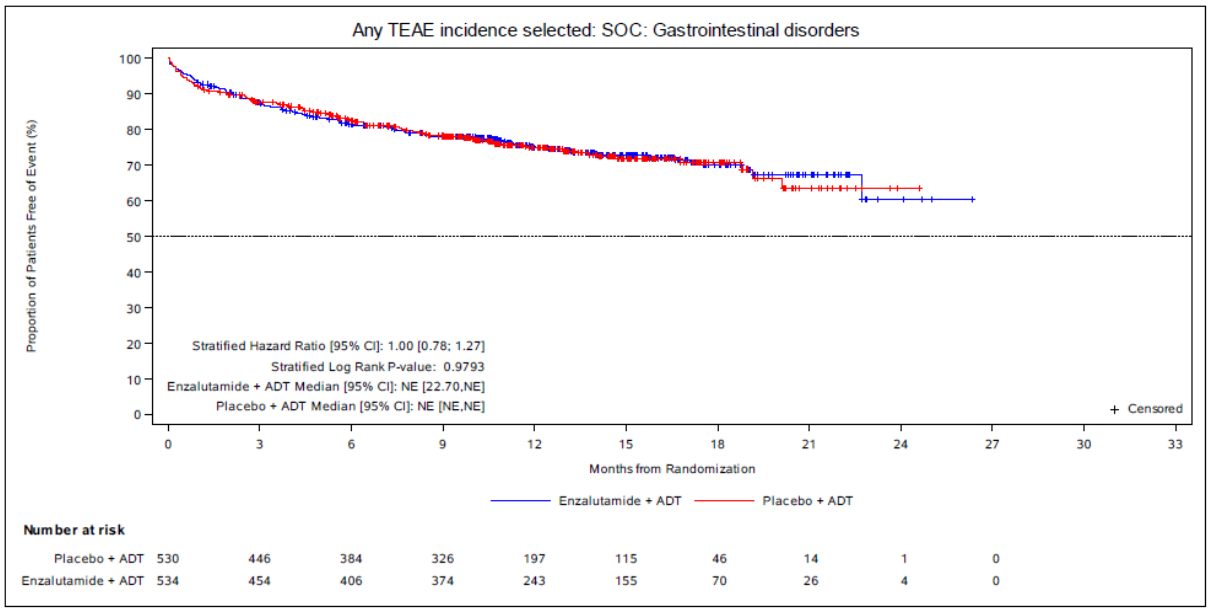


Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

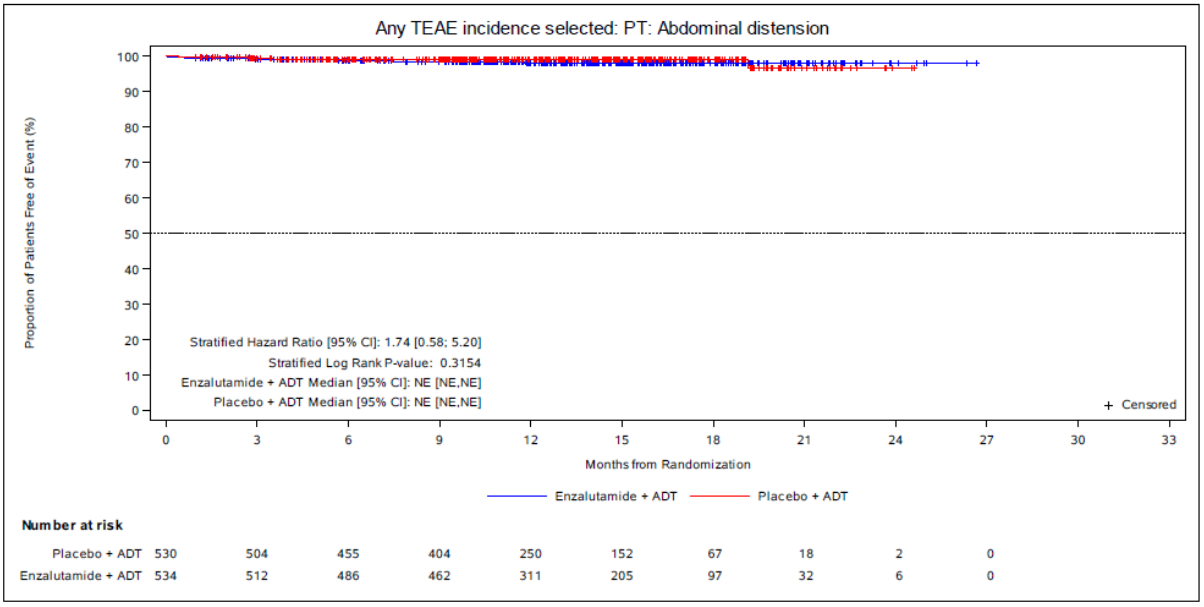


Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Bauch aufgetrieben (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

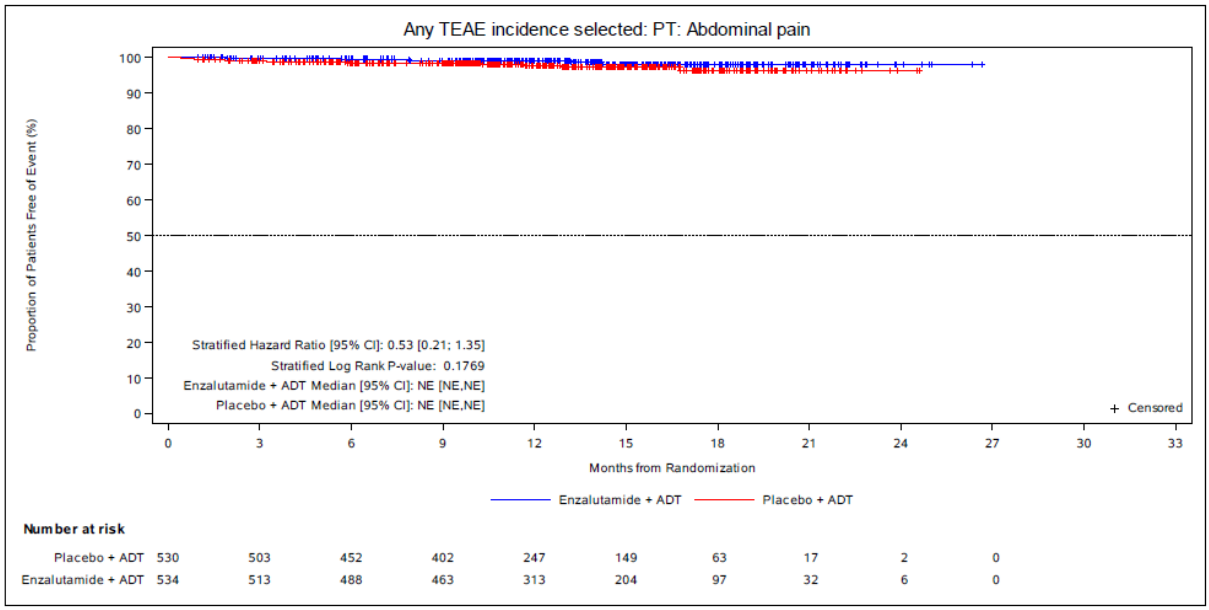


Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Abdominalschmerz (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

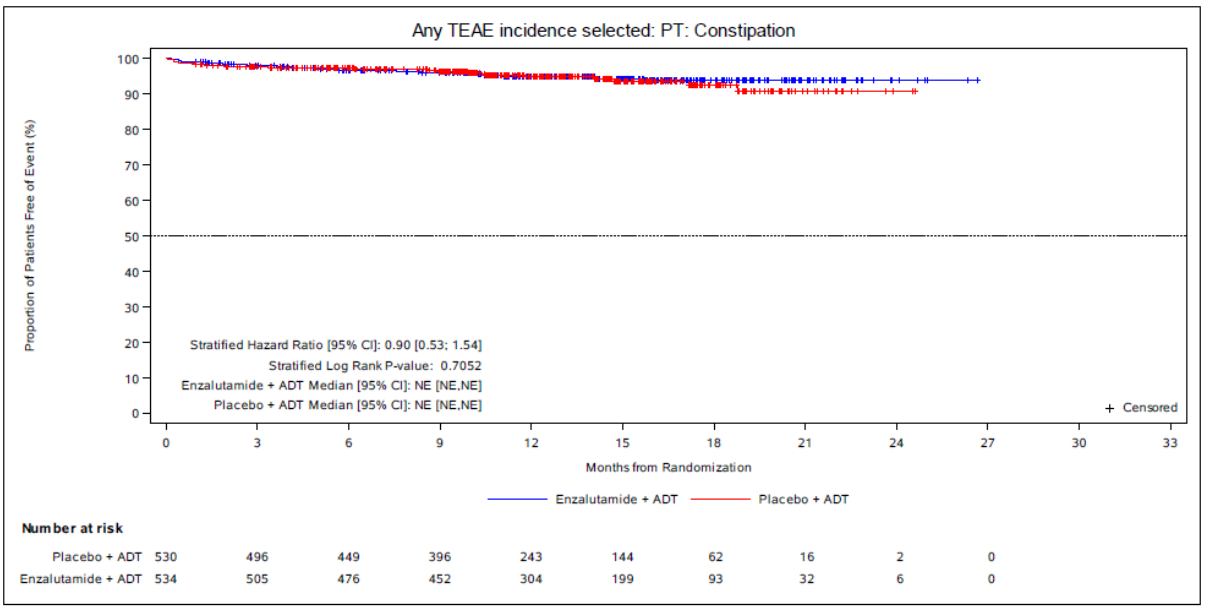


Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Obstipation (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

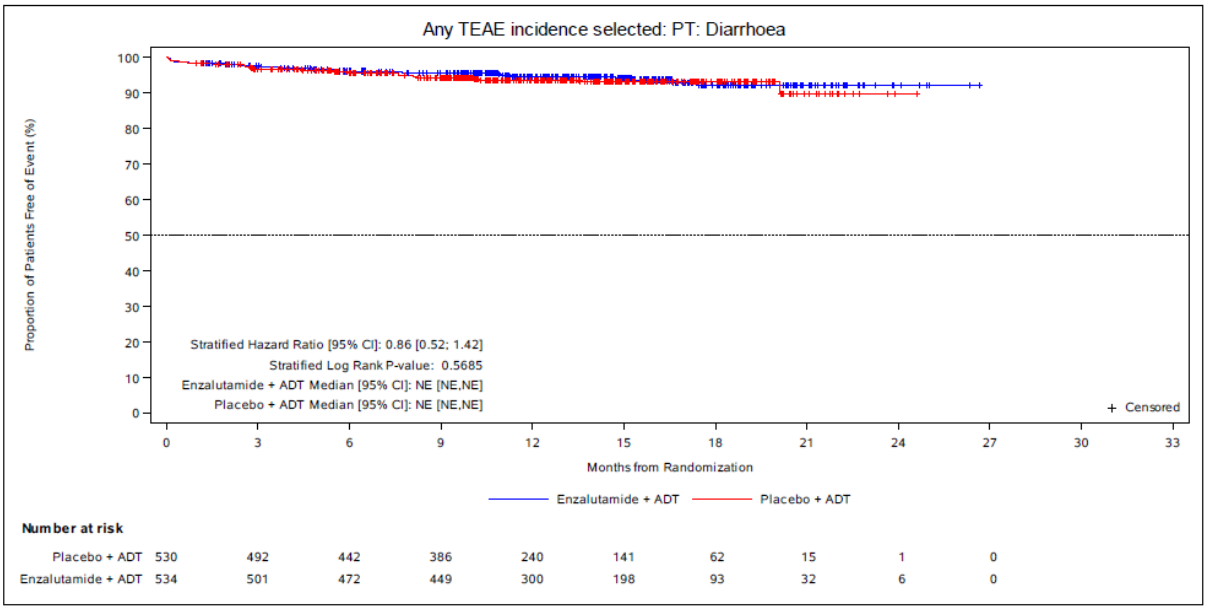


Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Diarrhö (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

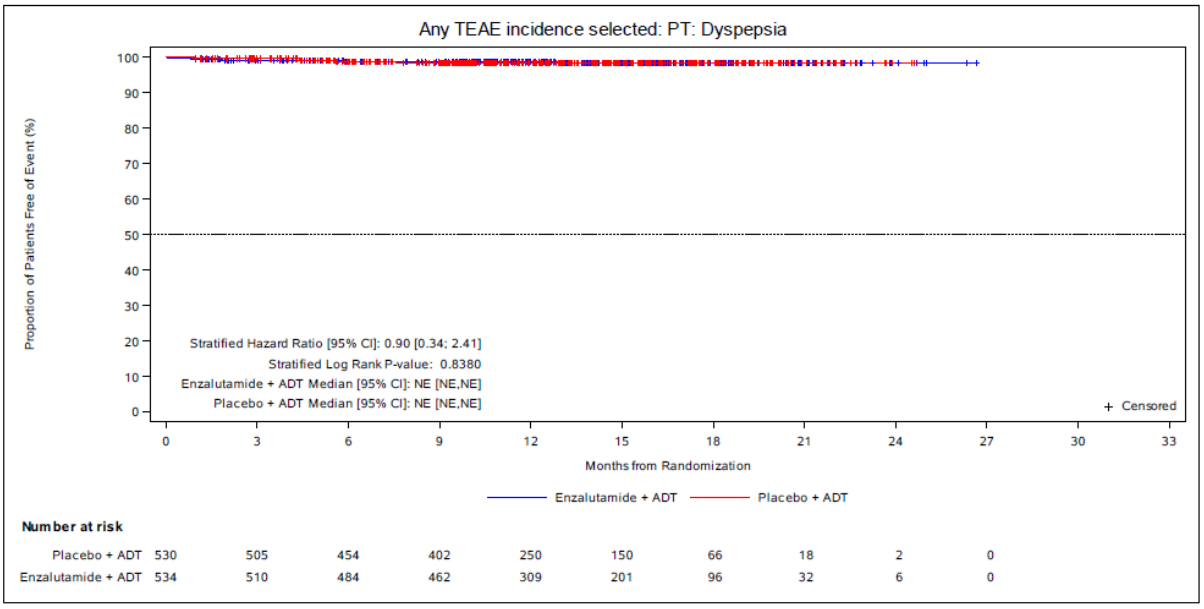


Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Dyspepsie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

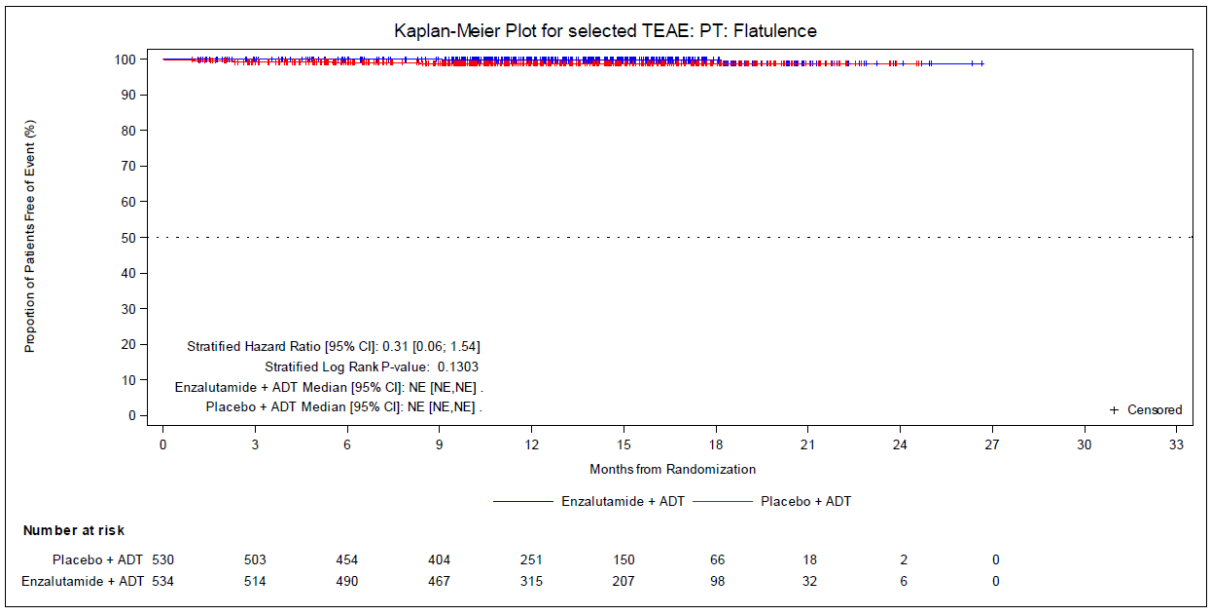


Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Flatulenz (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

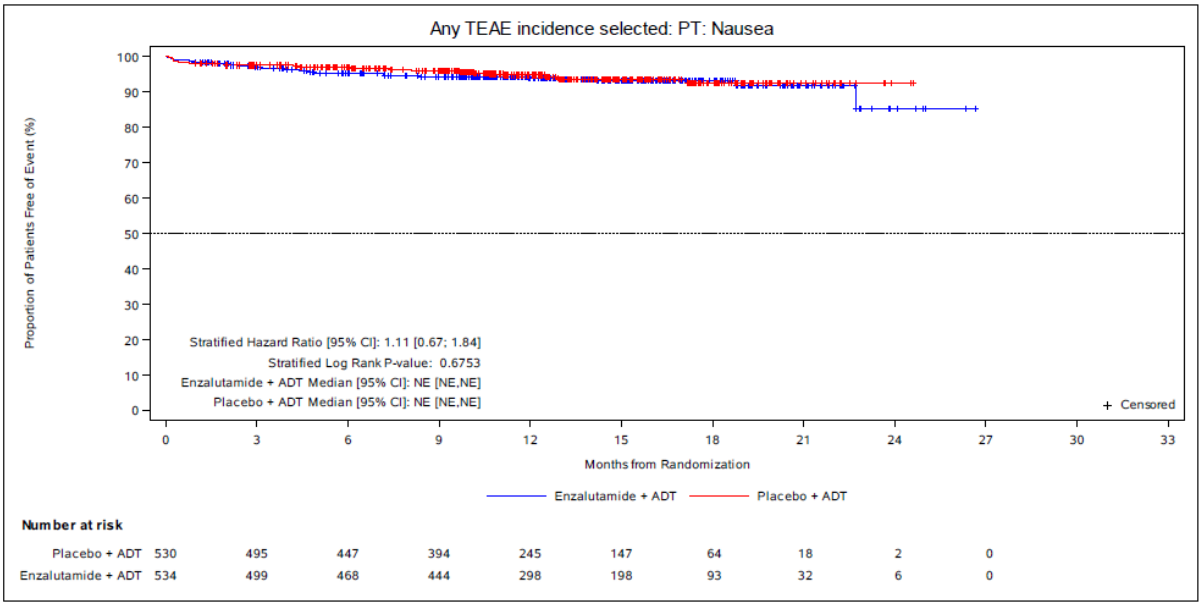


Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Übelkeit (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

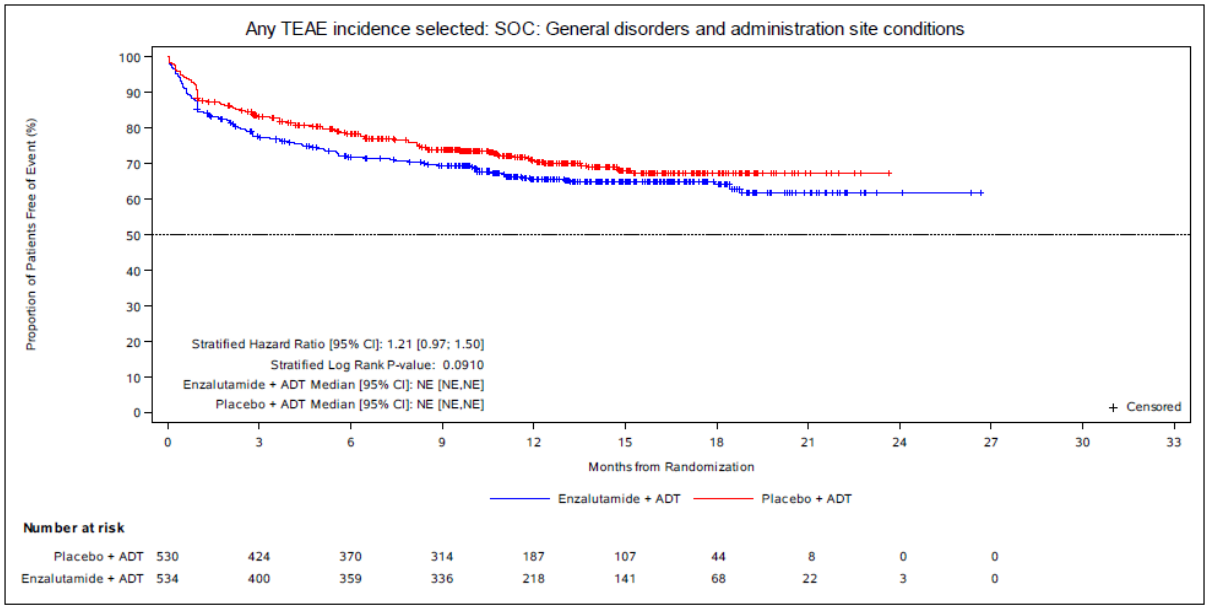


Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

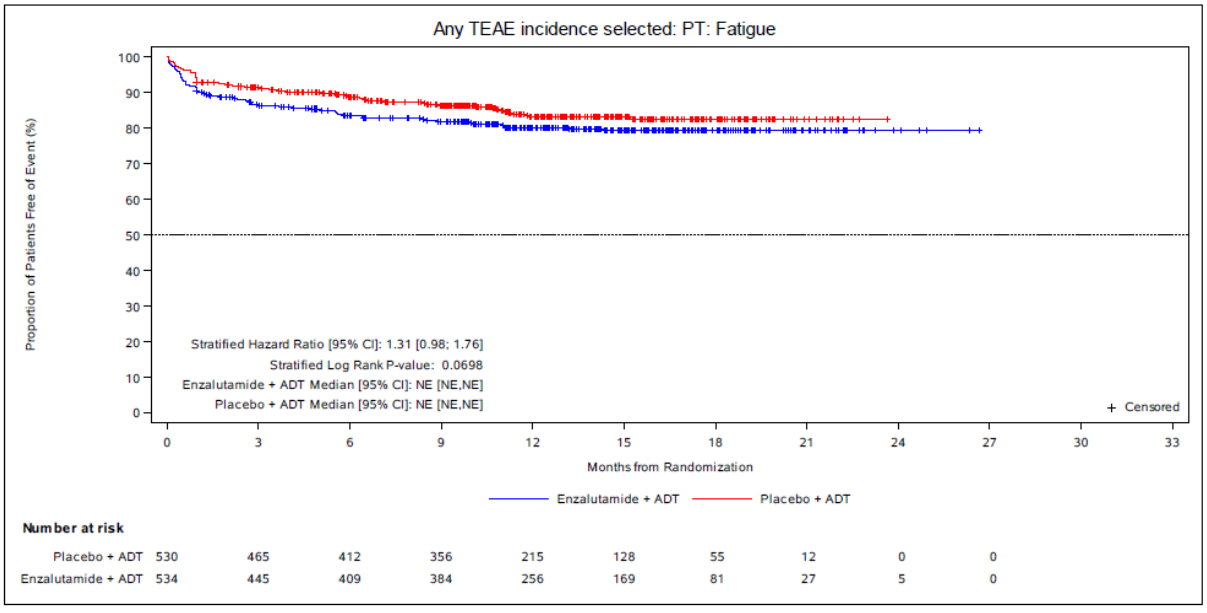


Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fatigue (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

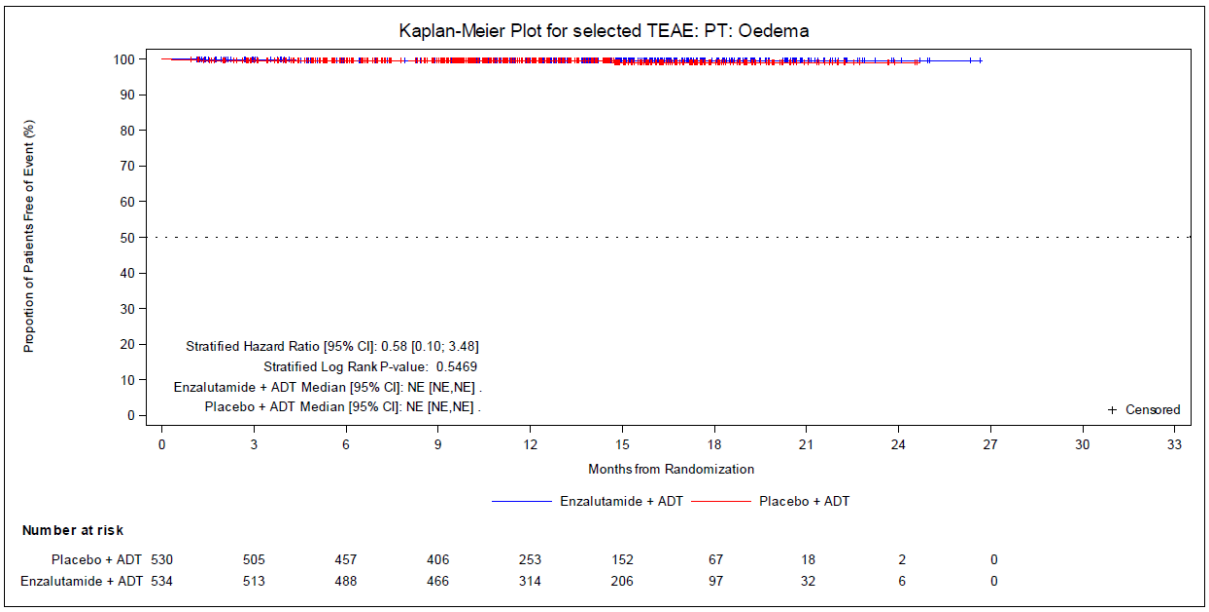


Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ödem (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

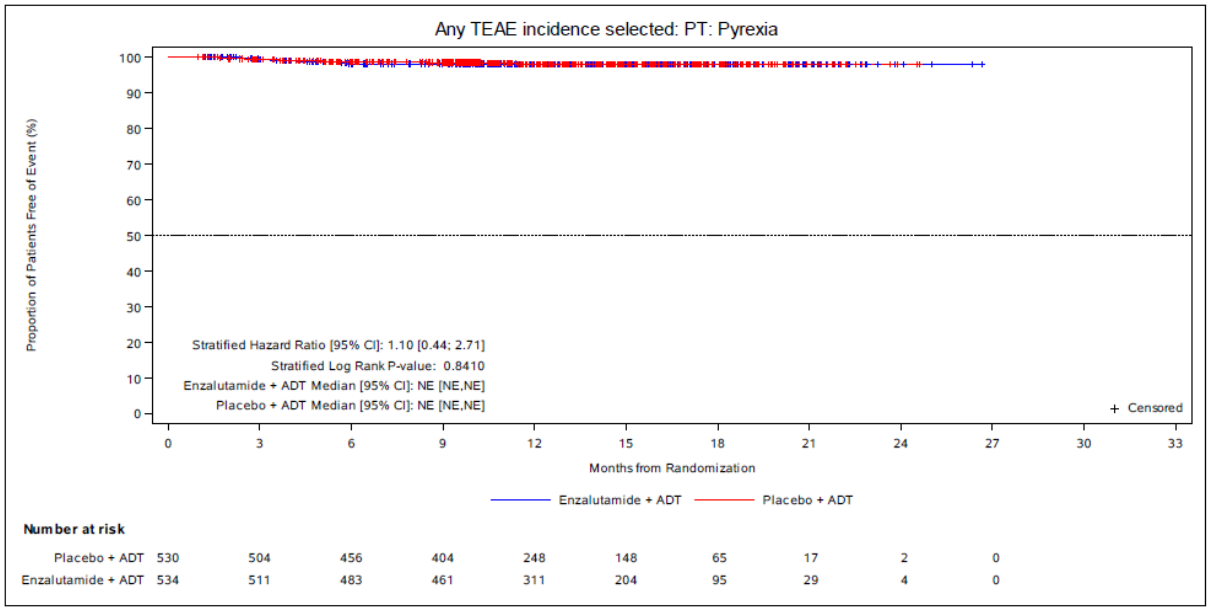


Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fieber (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

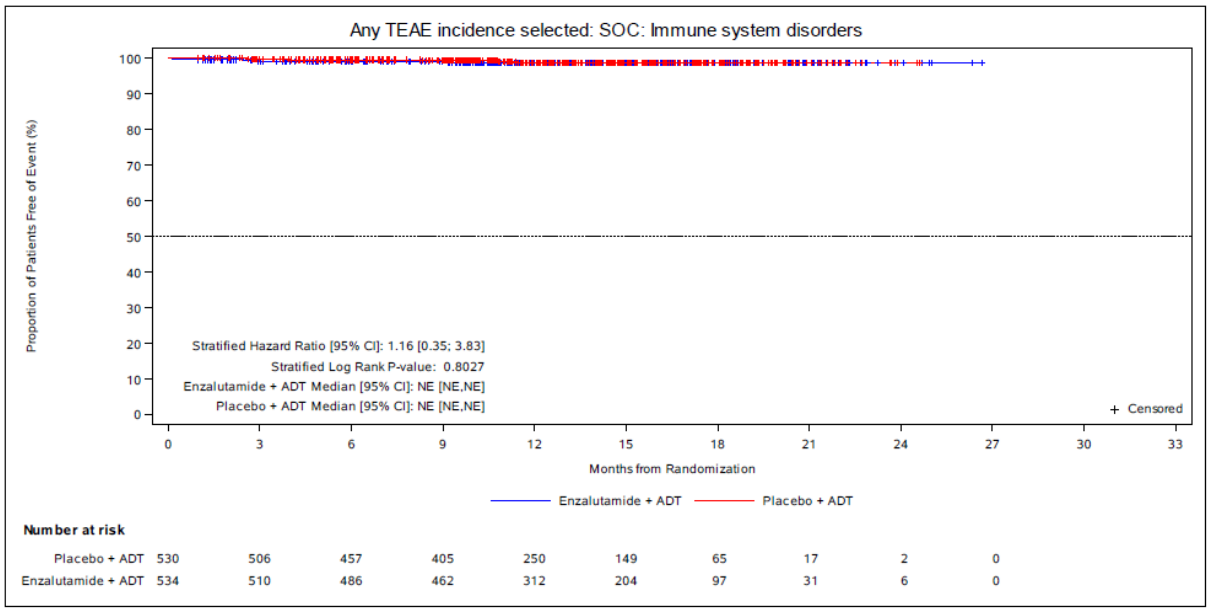


Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Immunsystems (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

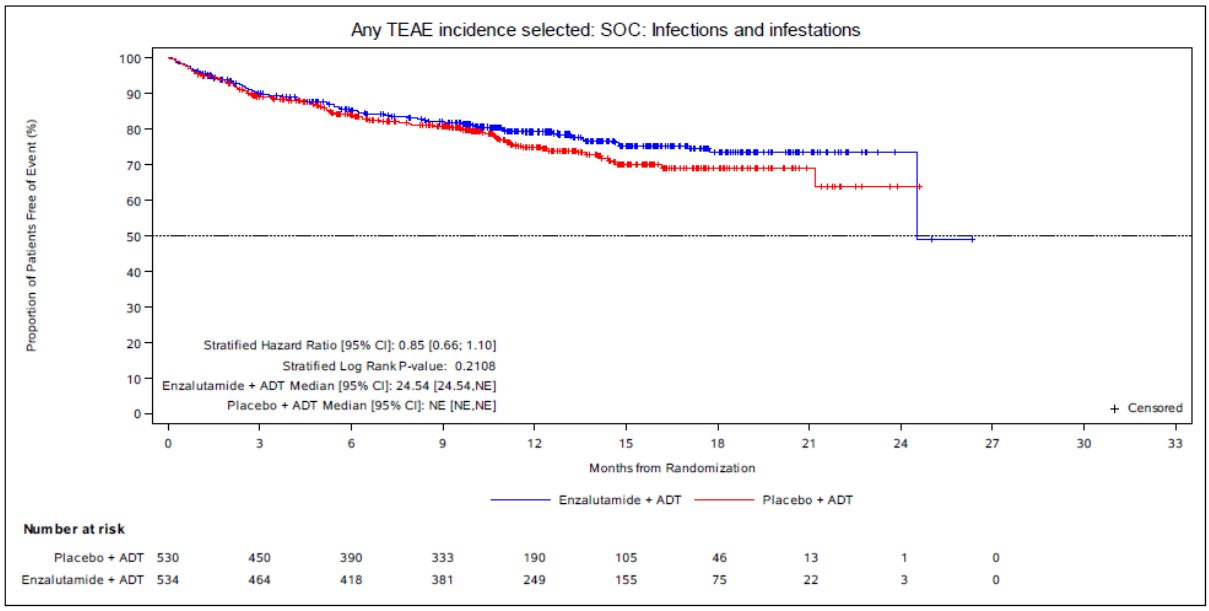


Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

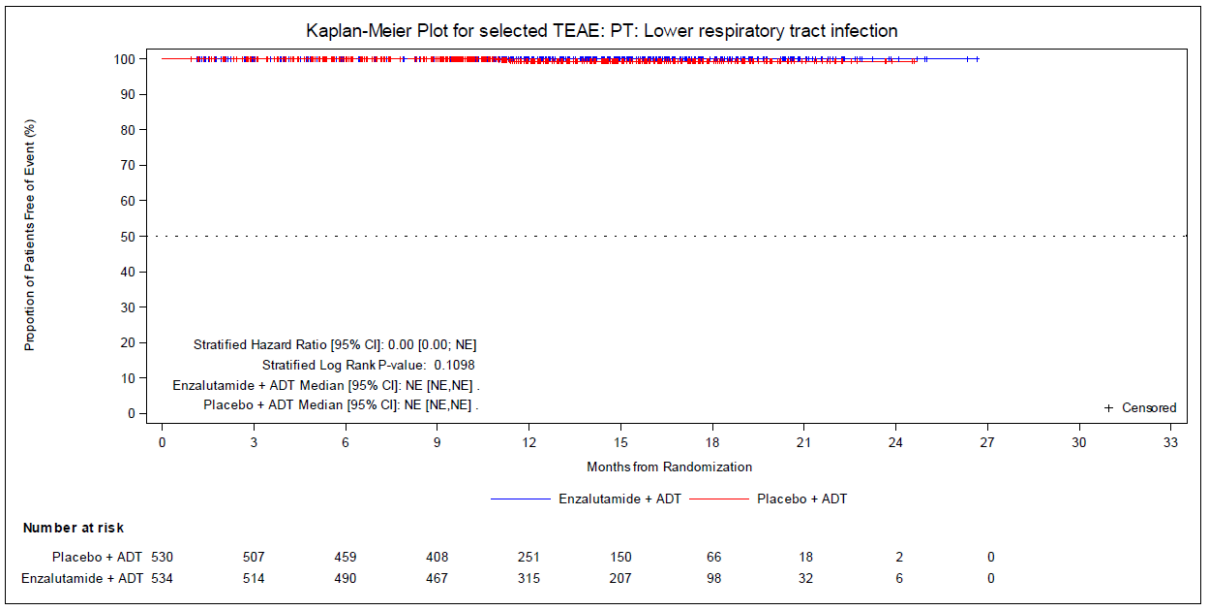


Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen der unteren Atemwege (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

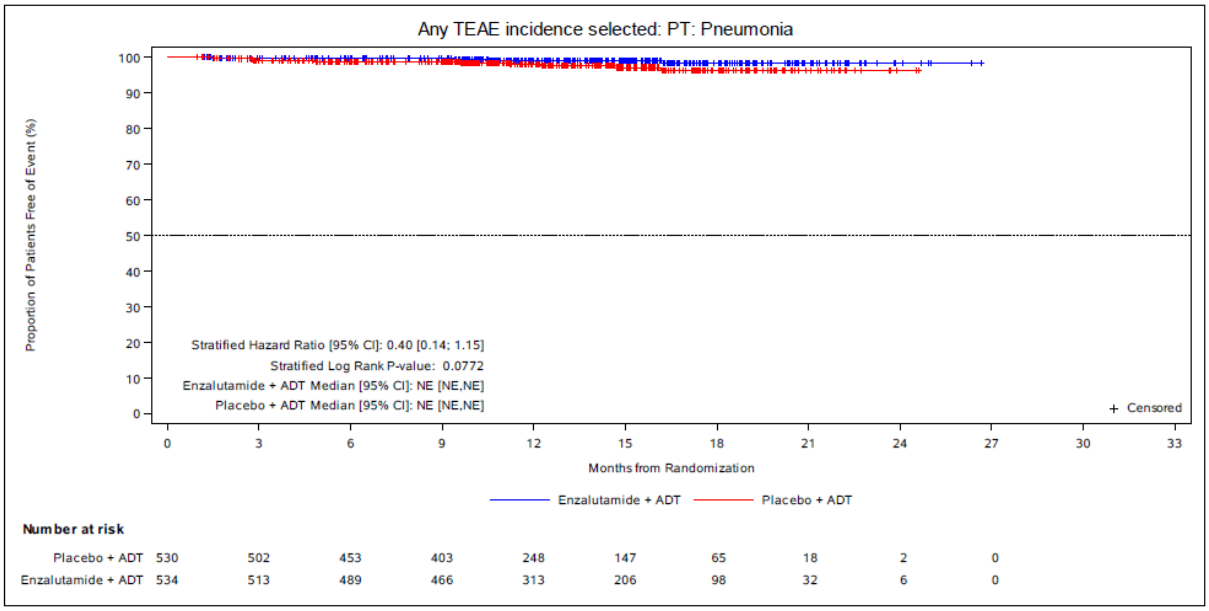


Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Pneumonie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

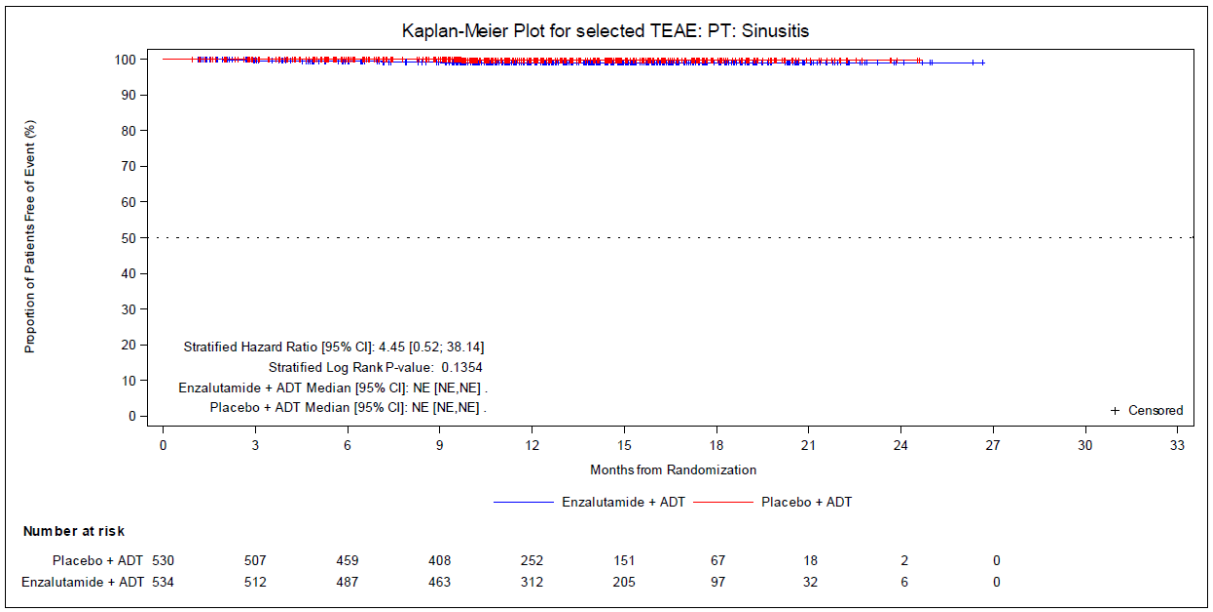


Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Sinusitis (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

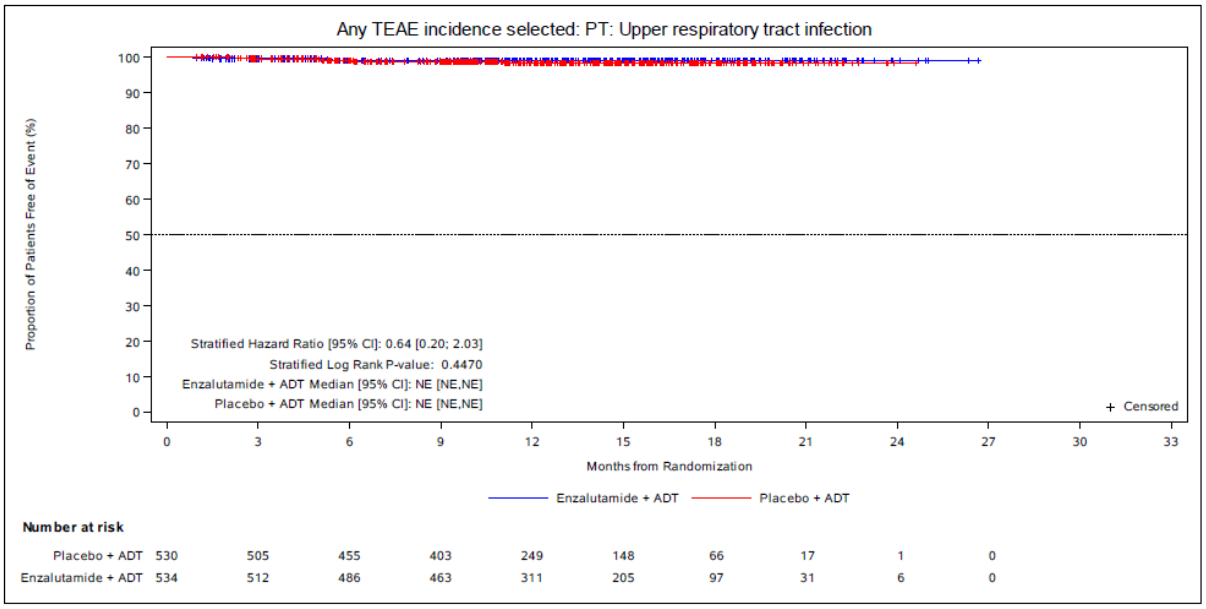


Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen der oberen Atemwege (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

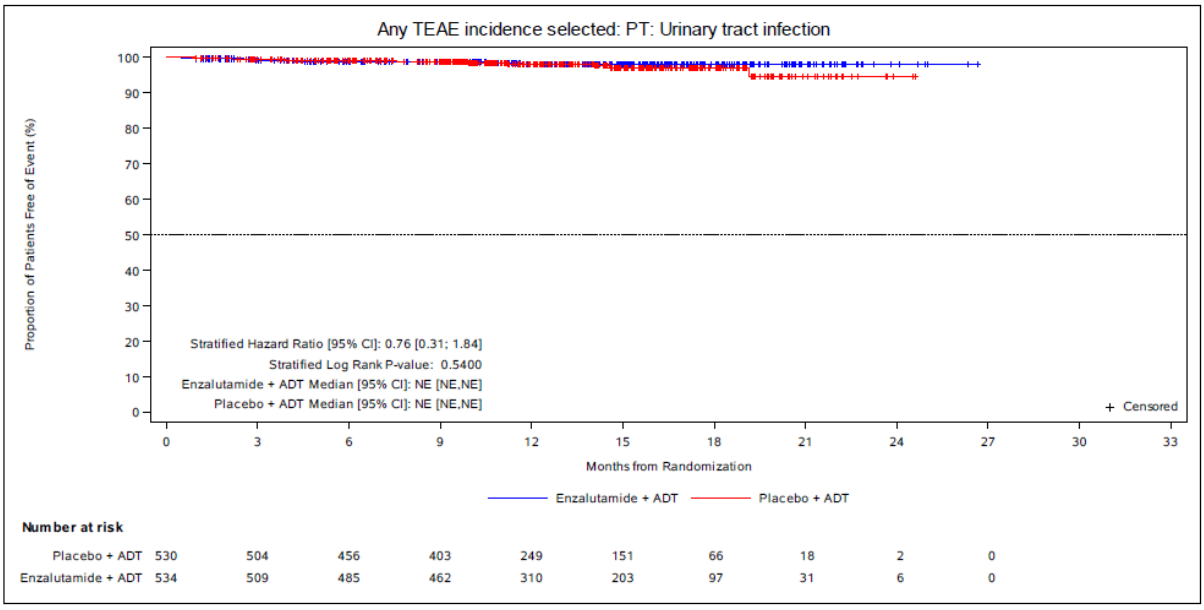


Abbildung 210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Harnwegsinfektion (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

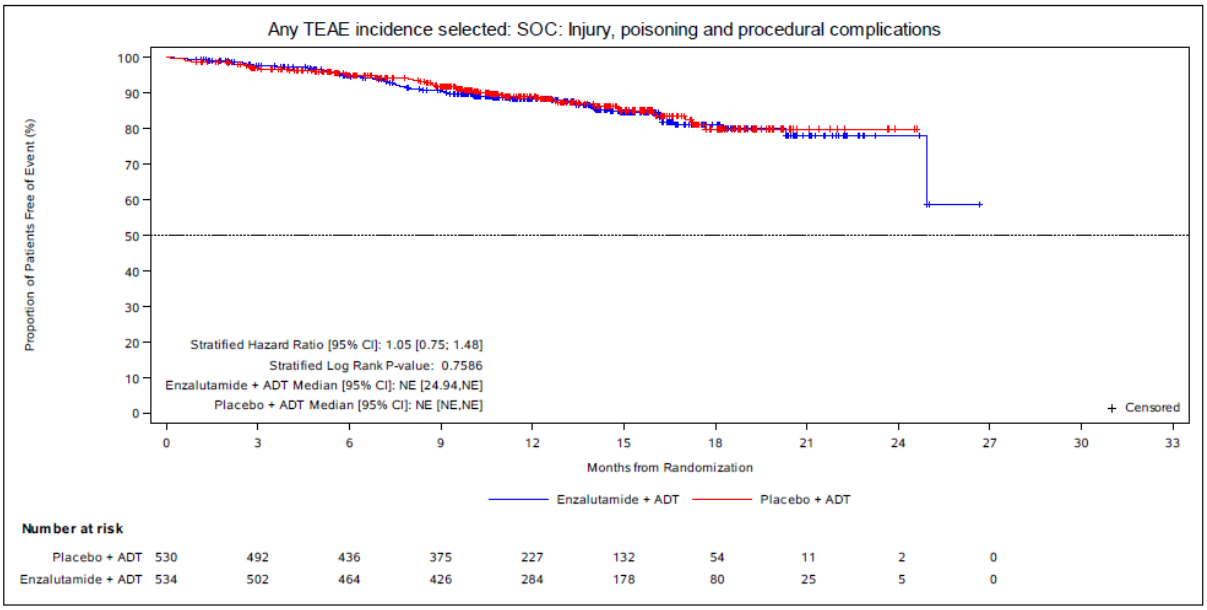


Abbildung 211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

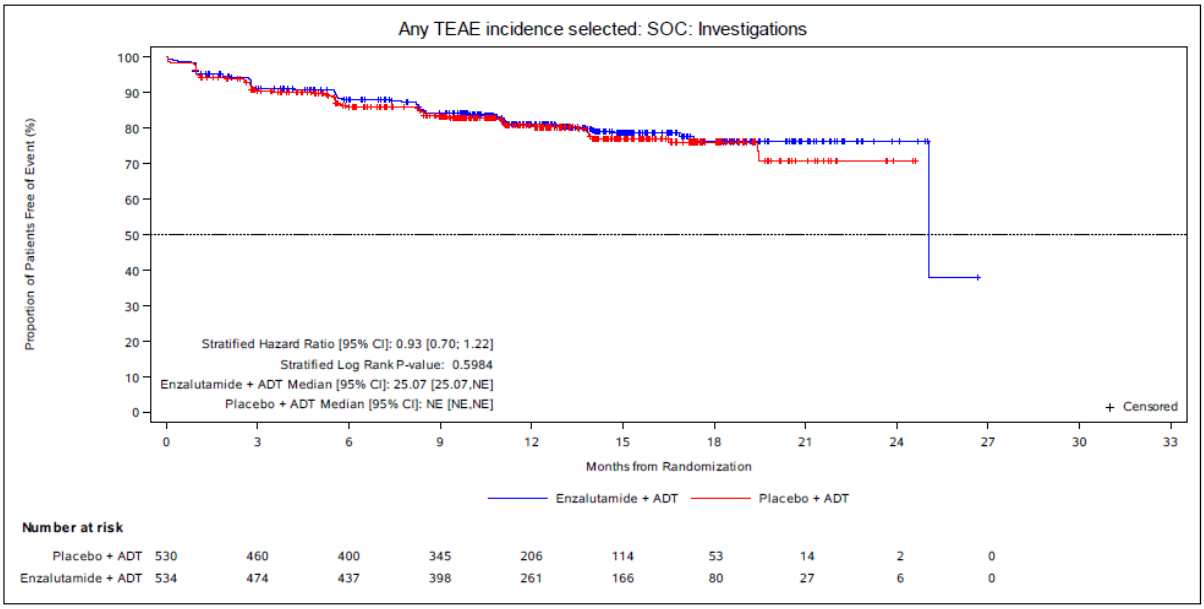


Abbildung 212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

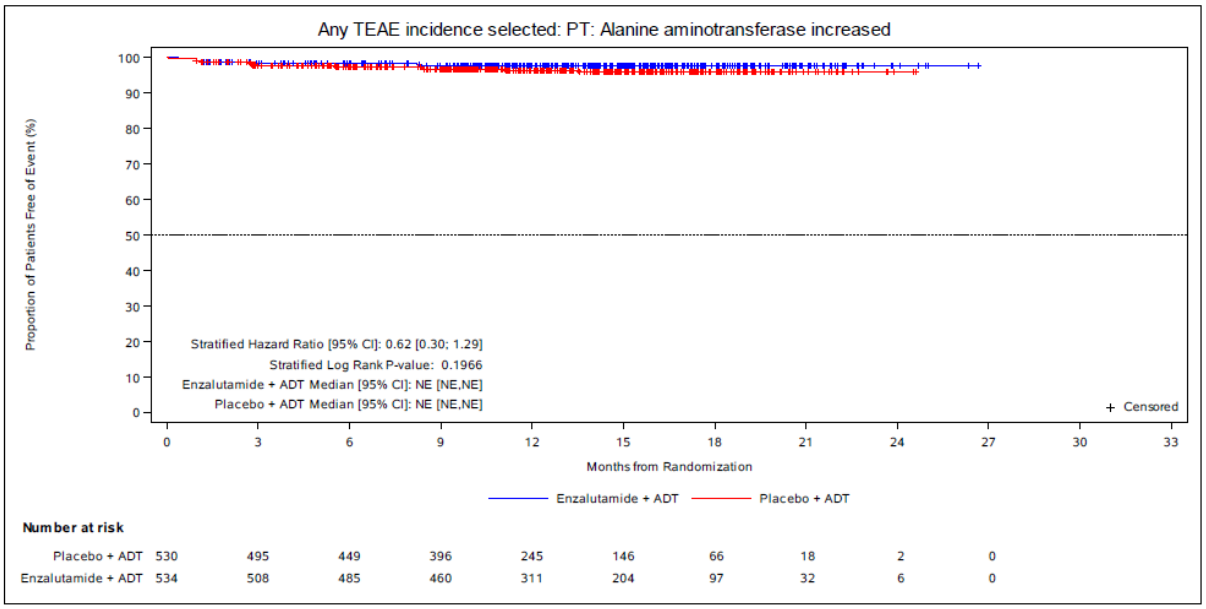


Abbildung 213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – ALT erhöht (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

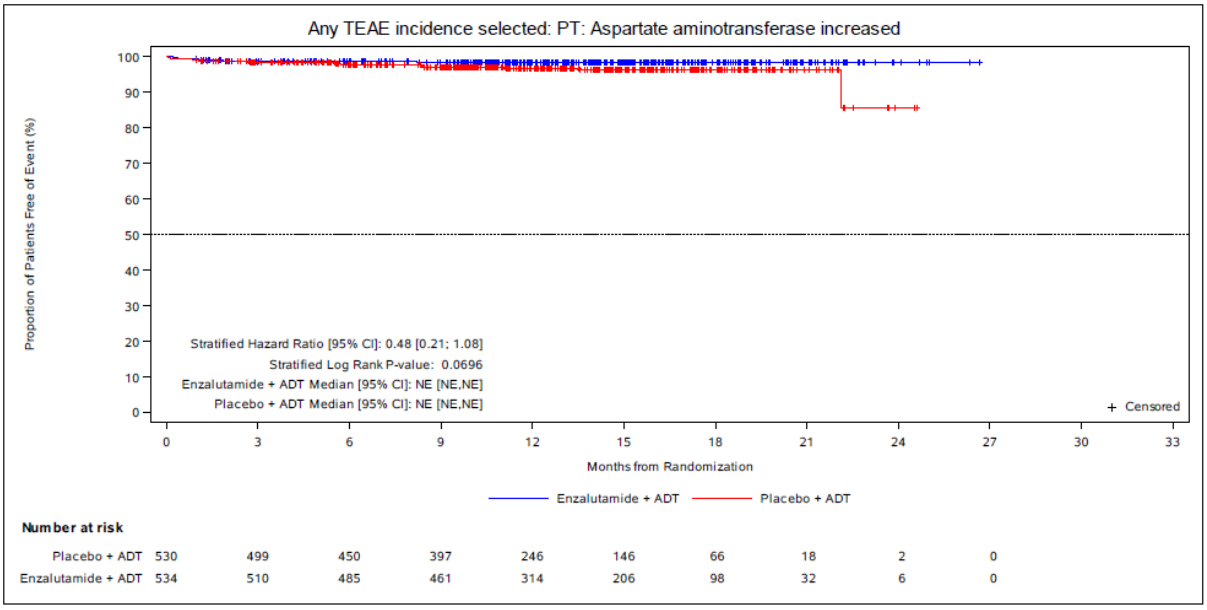


Abbildung 214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – AST erhöht (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

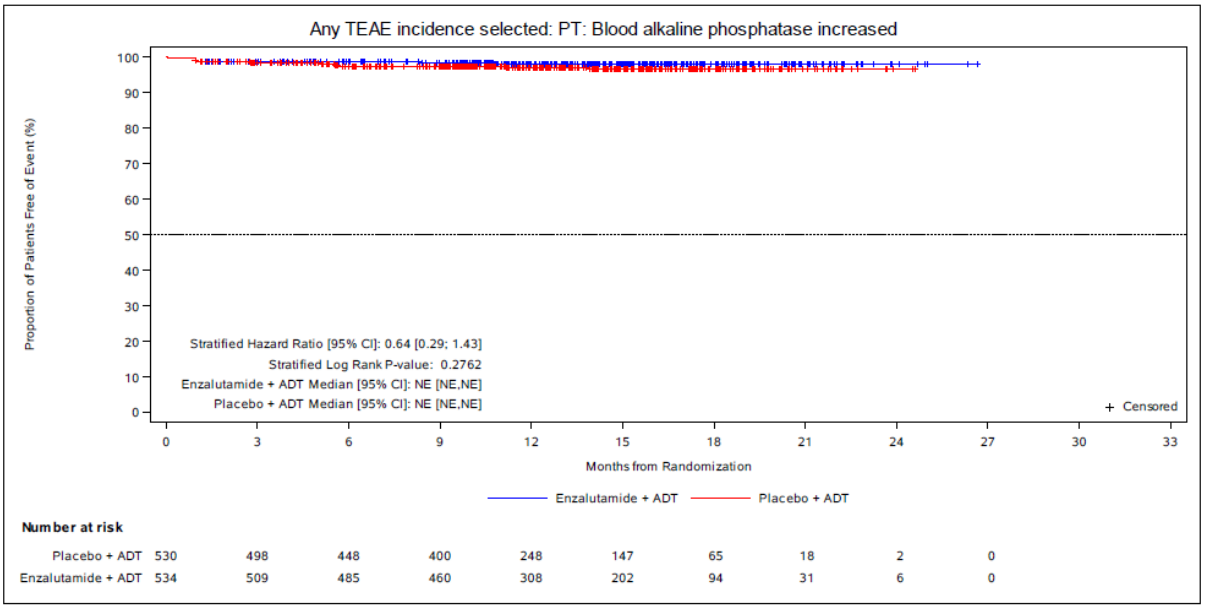


Abbildung 215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

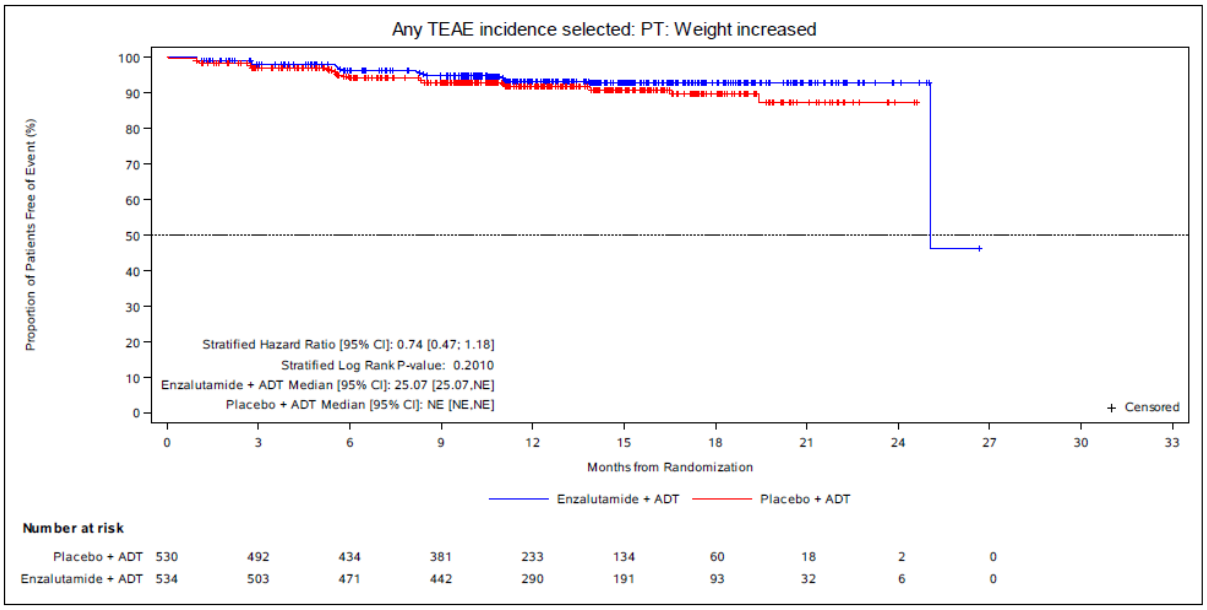


Abbildung 216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gewicht erhöht (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

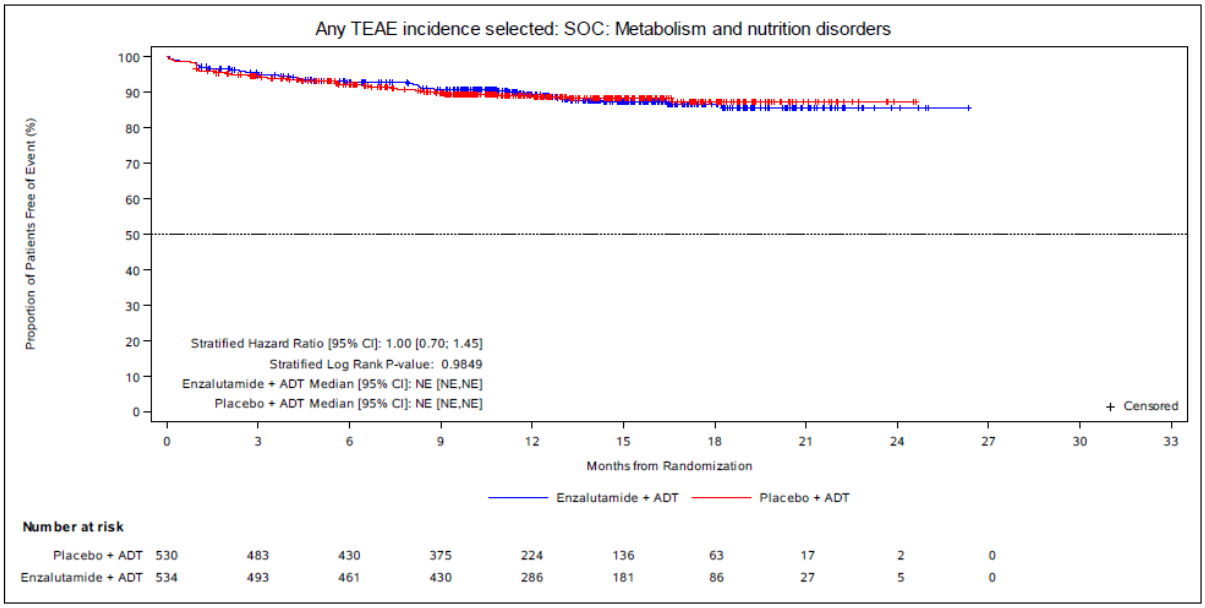


Abbildung 217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

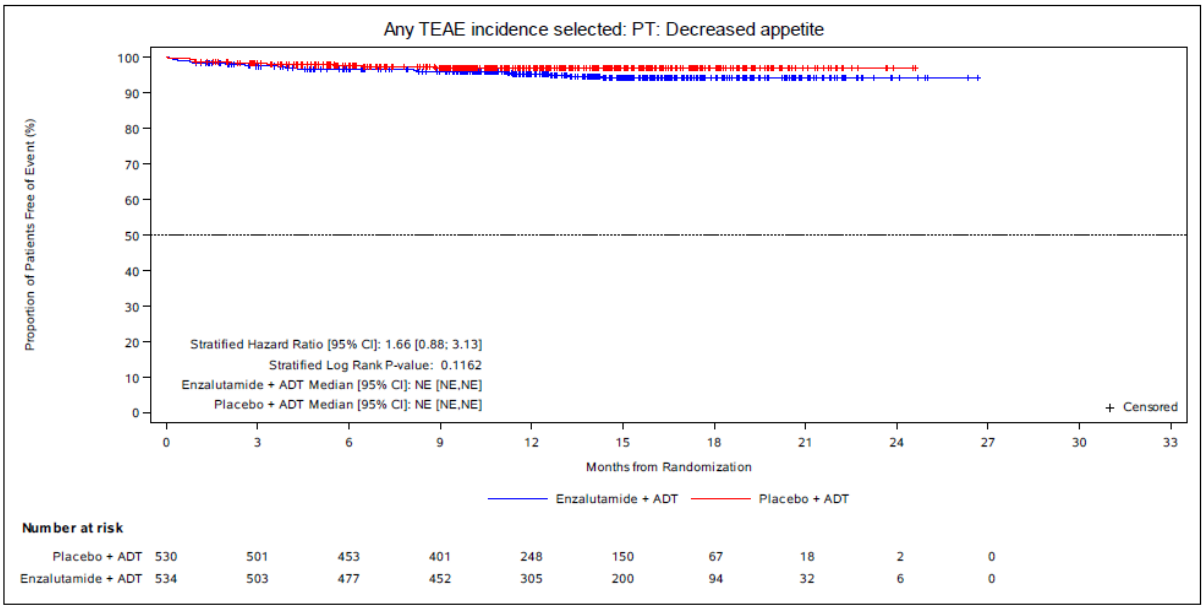


Abbildung 218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Appetit vermindert (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

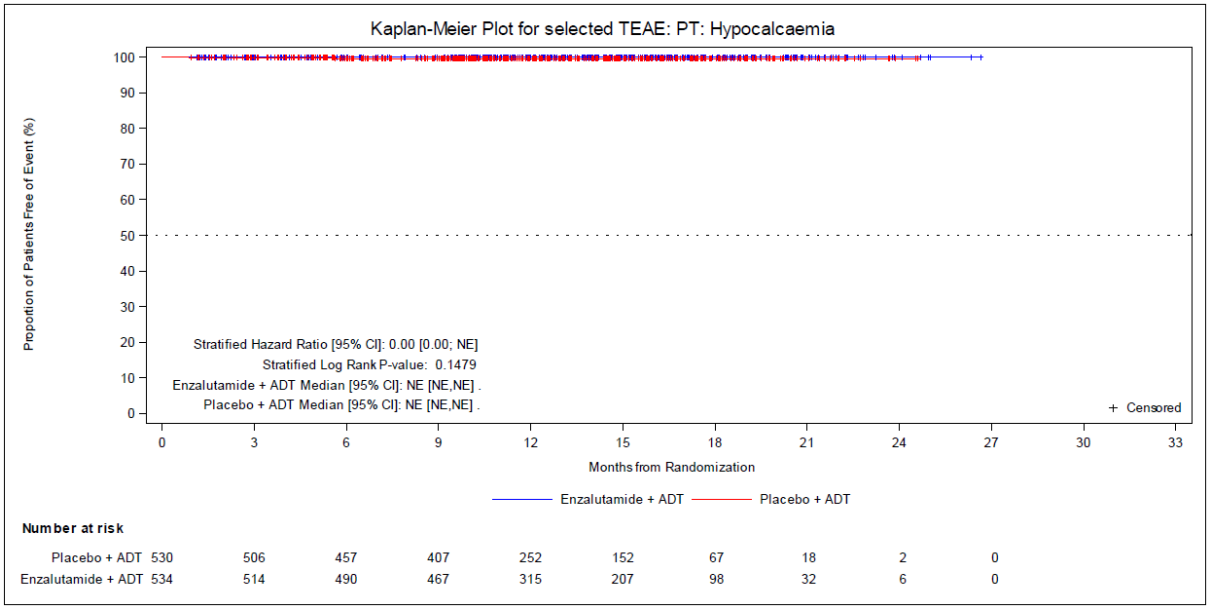


Abbildung 219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hypokalzämie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

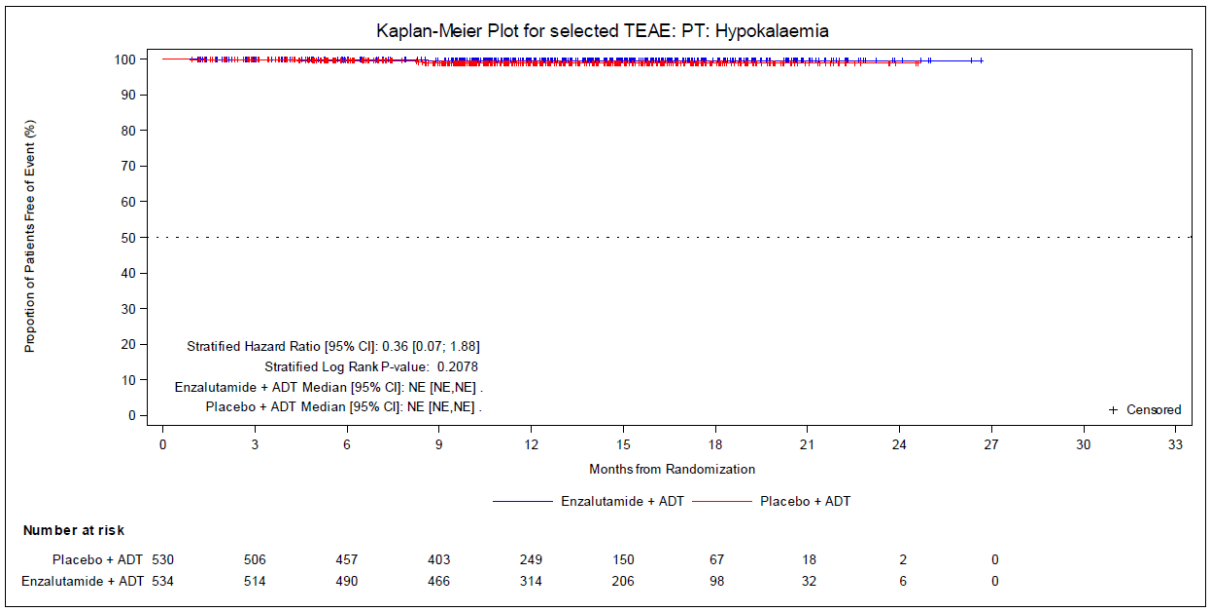


Abbildung 220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hypokaliämie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

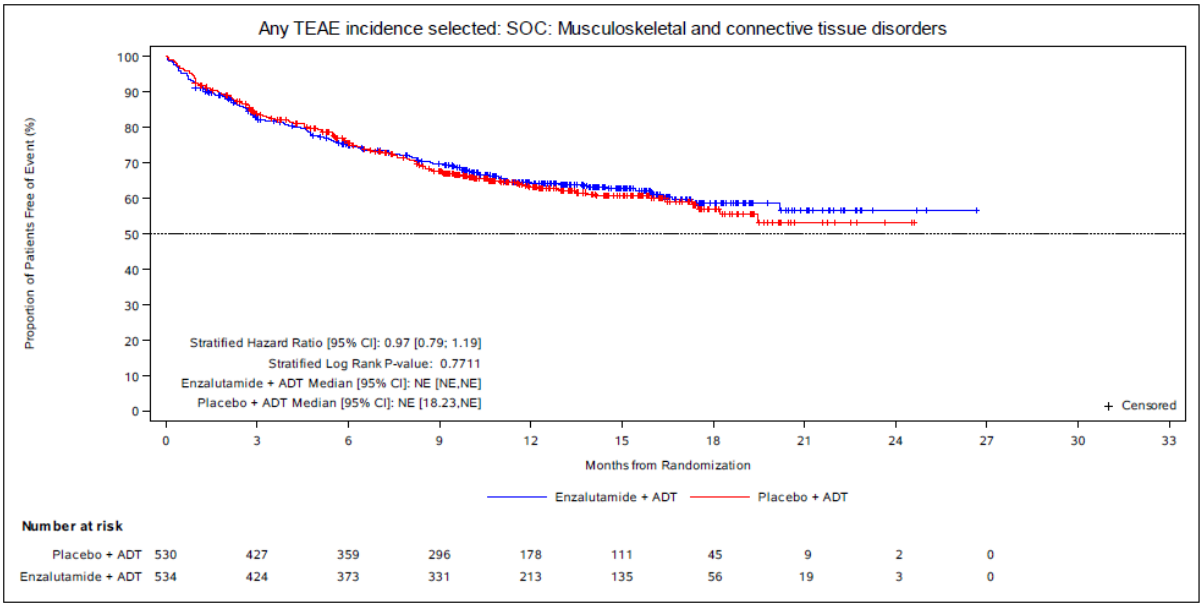


Abbildung 221: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

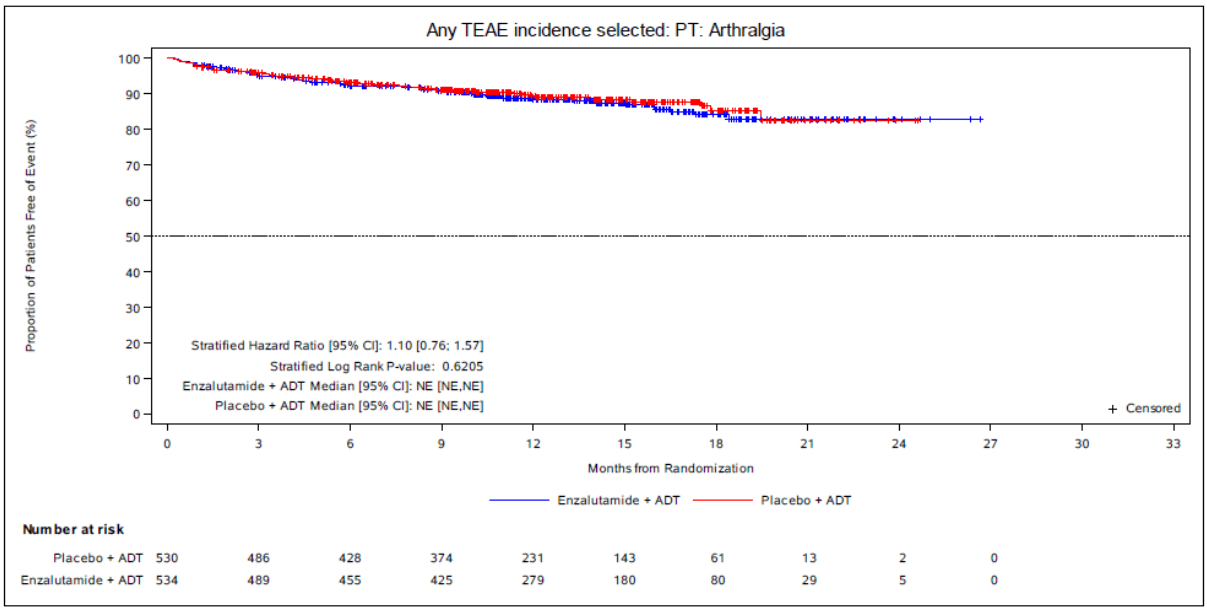


Abbildung 222: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Arthralgie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

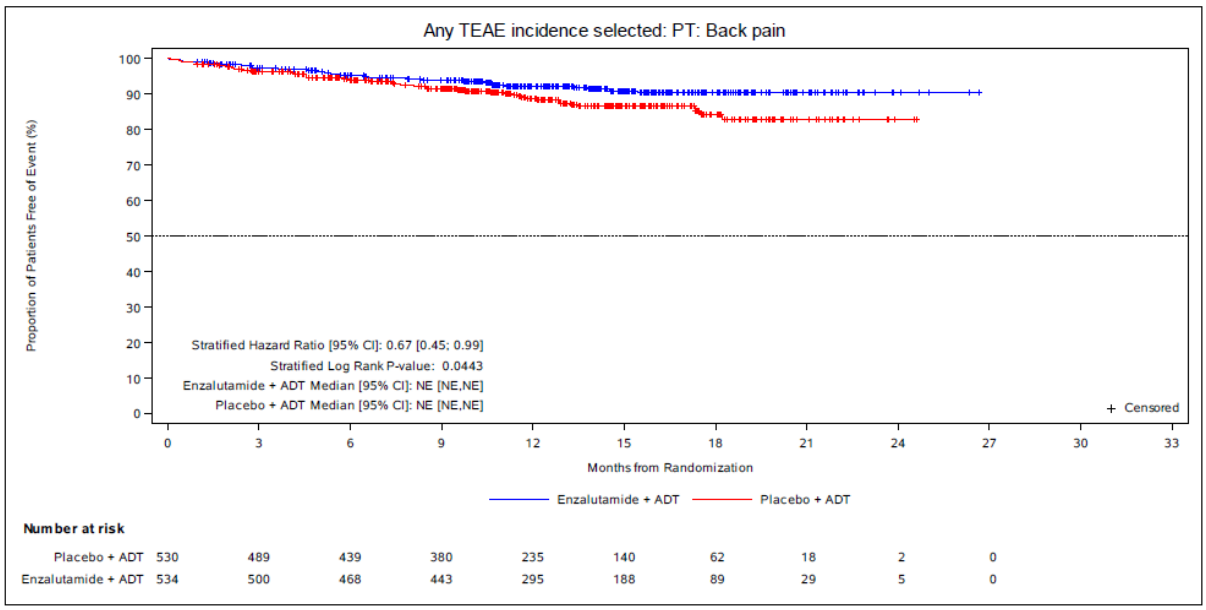


Abbildung 223: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Rückenschmerzen (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

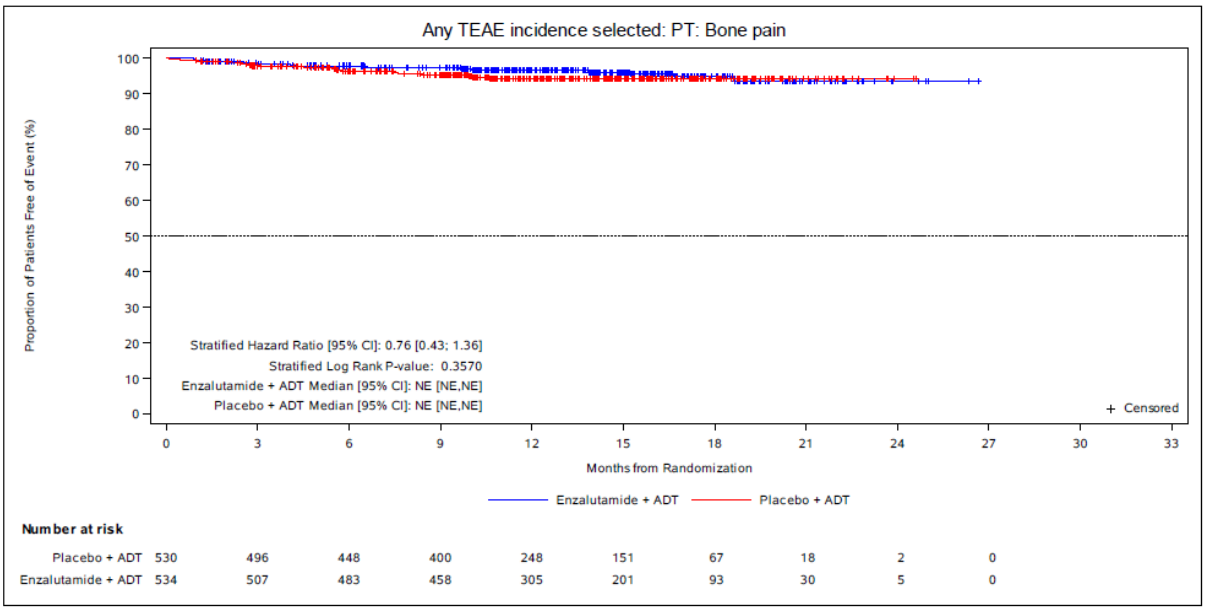


Abbildung 224: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Knochenschmerzen (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

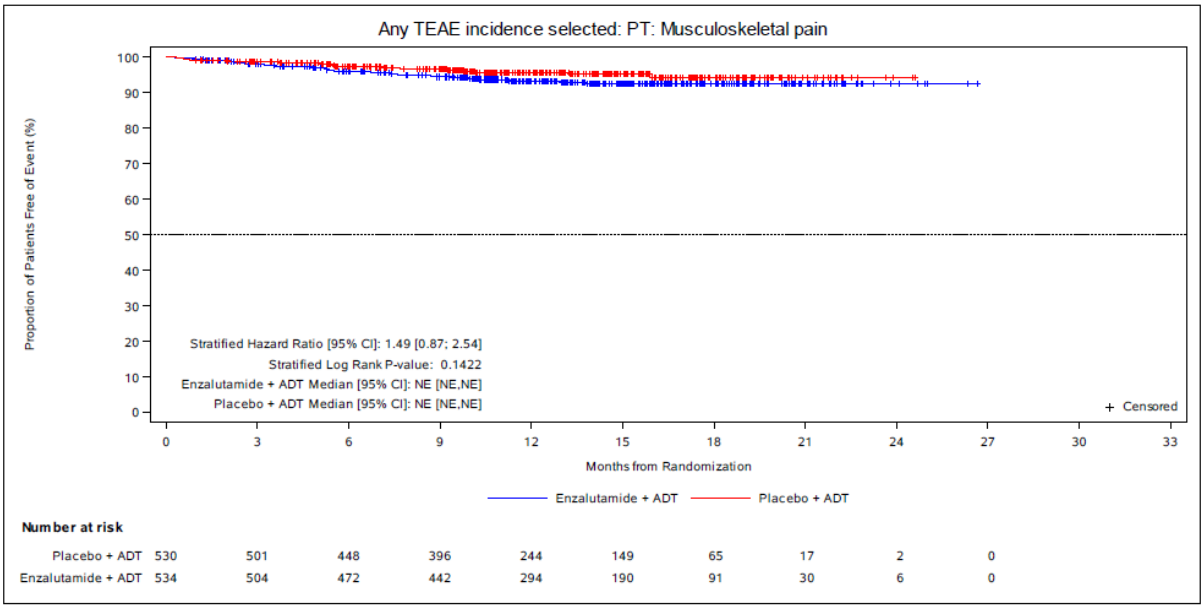


Abbildung 225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

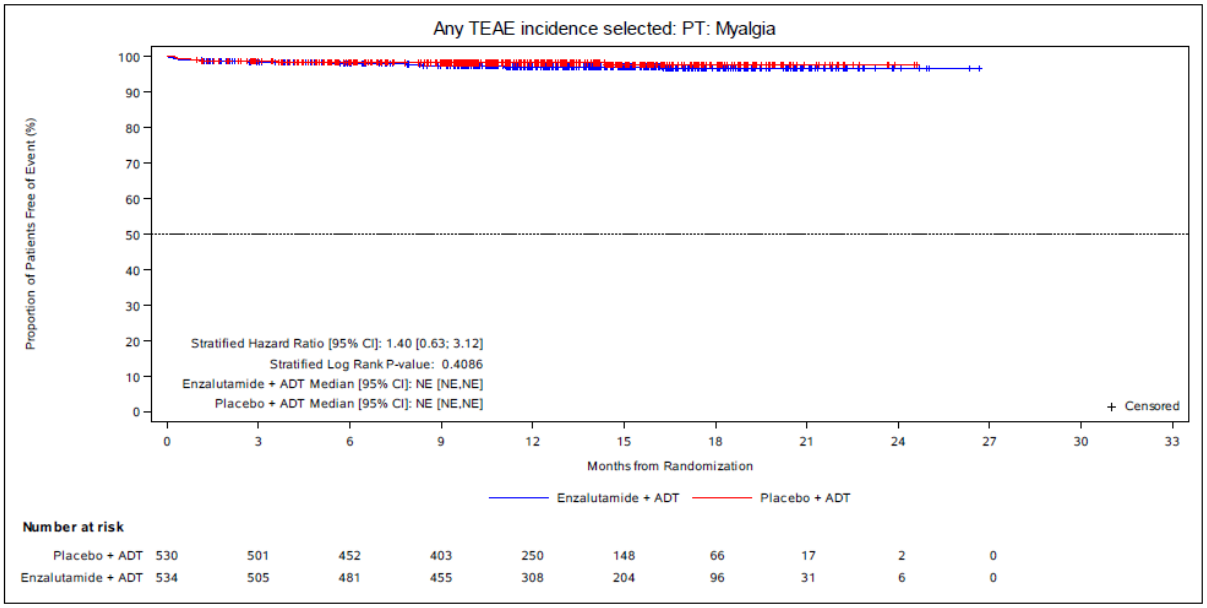


Abbildung 226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Myalgie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

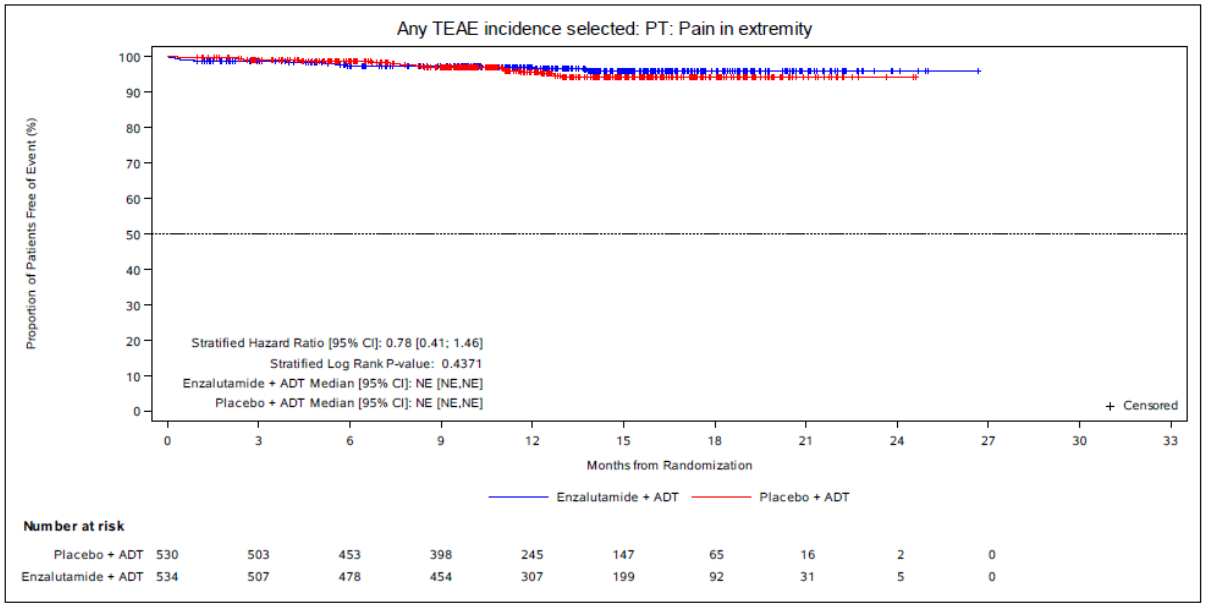


Abbildung 227: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Schmerz in einer Extremität (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

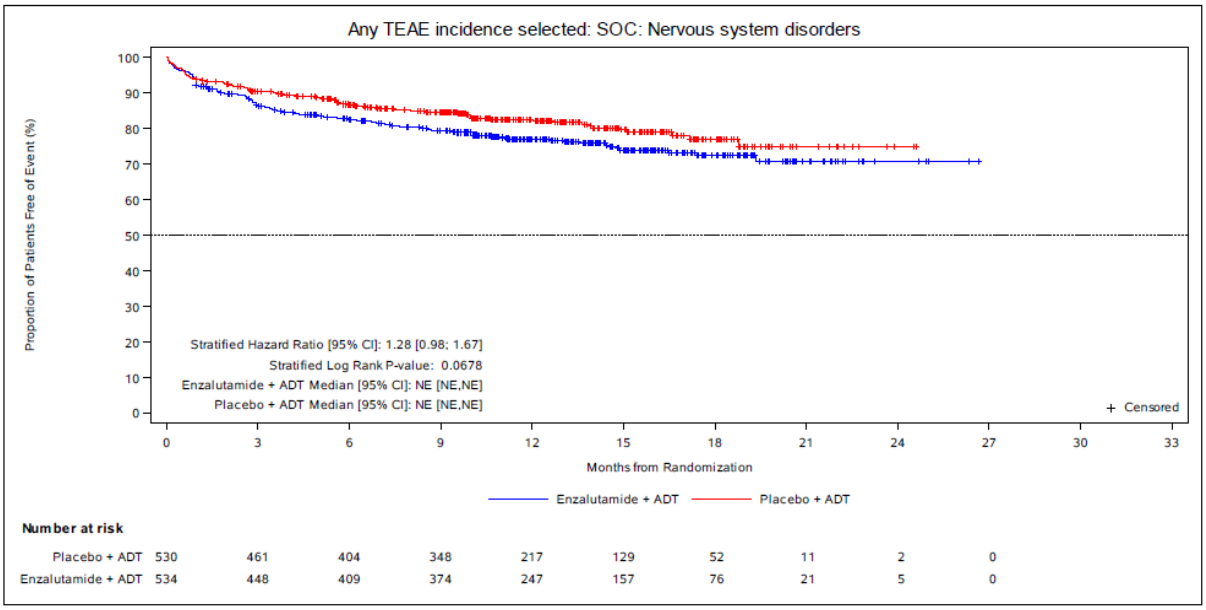


Abbildung 228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

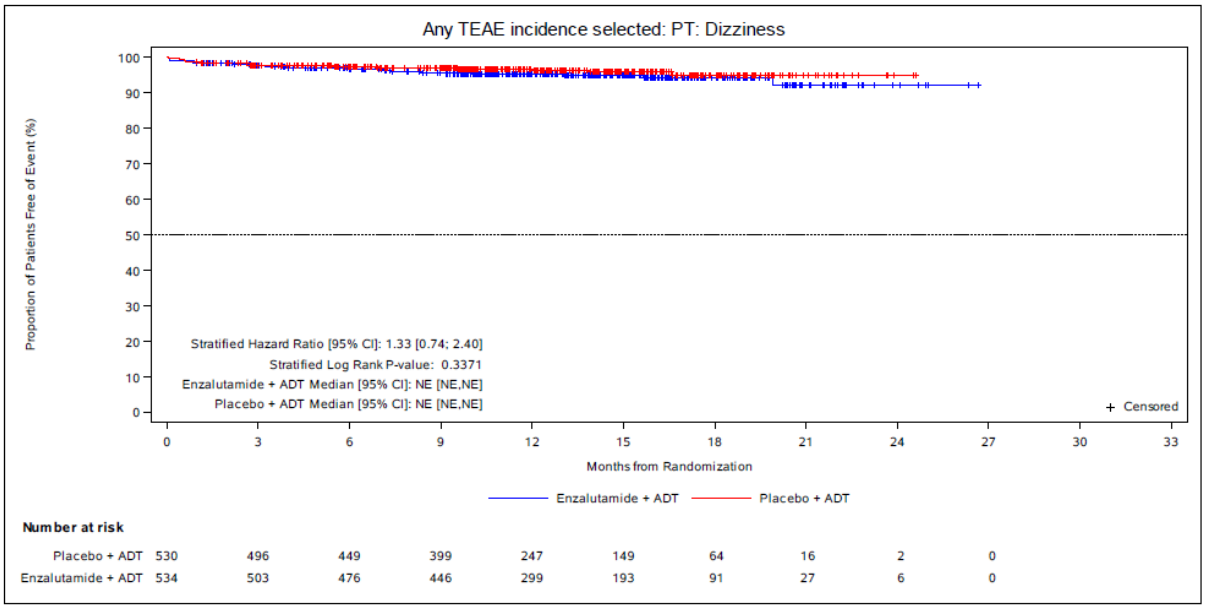


Abbildung 229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Schwindelgefühl (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

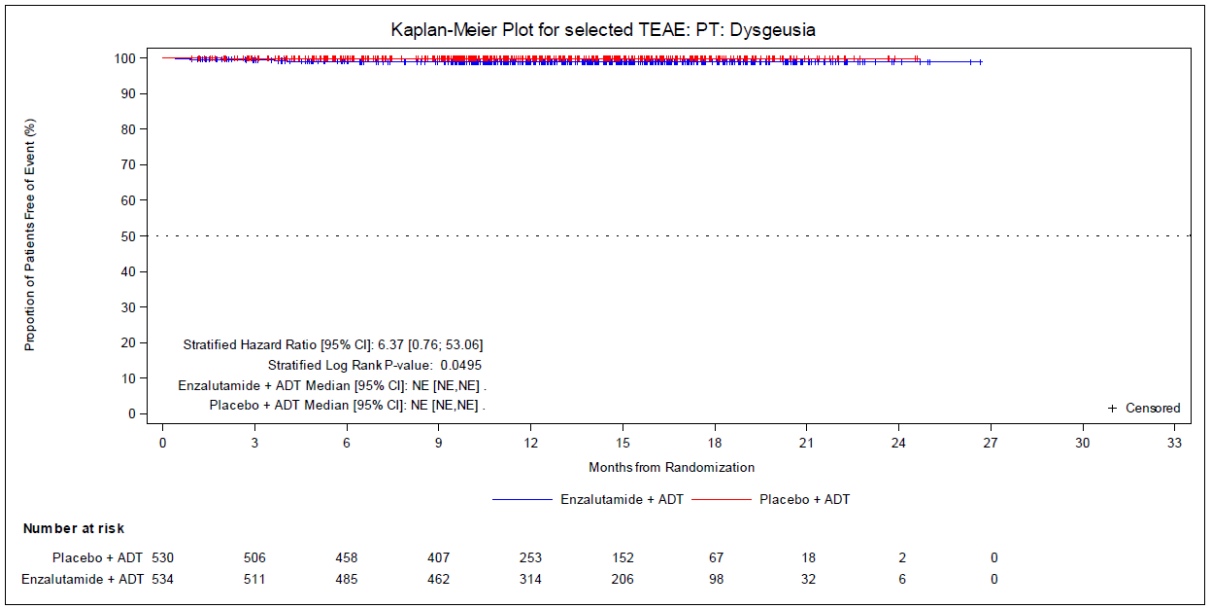


Abbildung 230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Geschmacksstörung (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

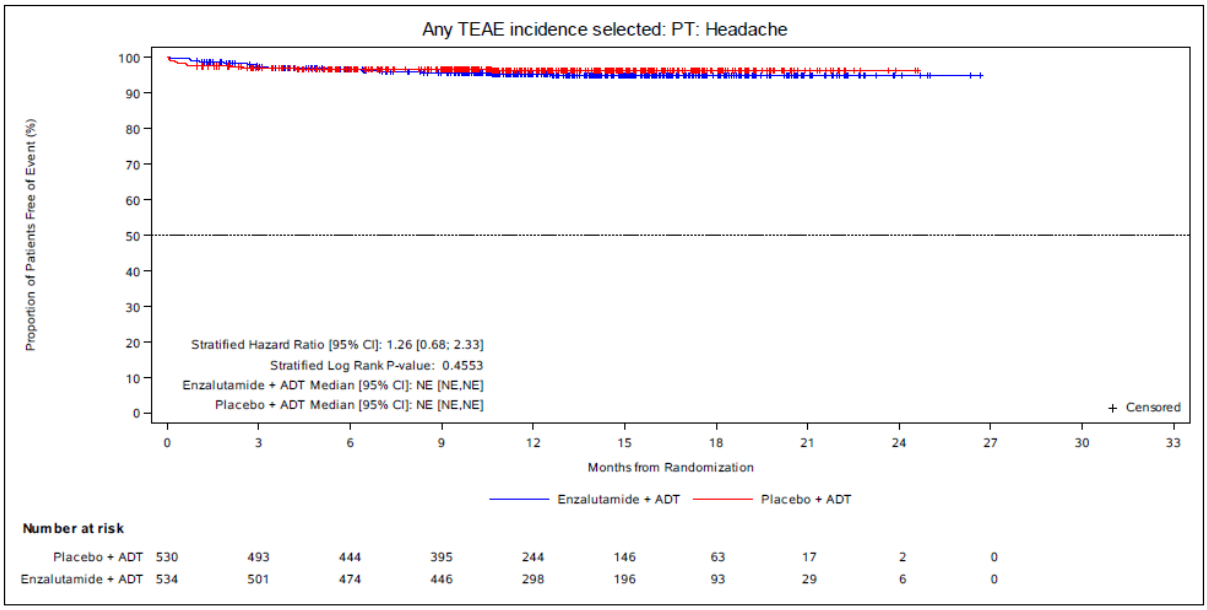


Abbildung 231: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Kopfschmerz (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

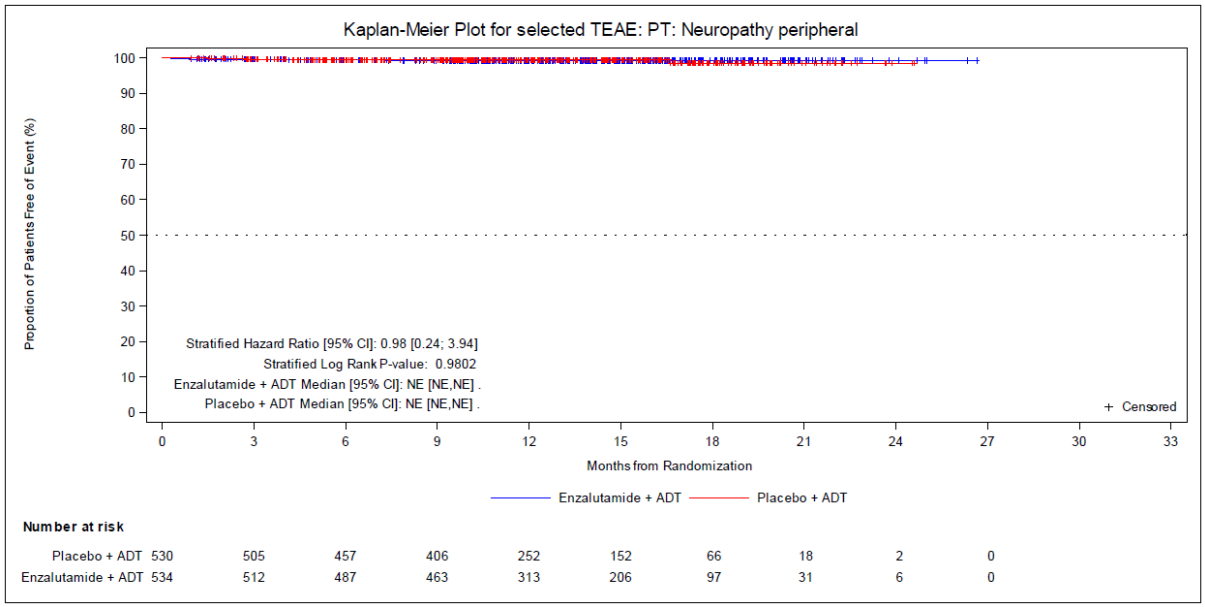


Abbildung 232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Periphere Neuropathie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

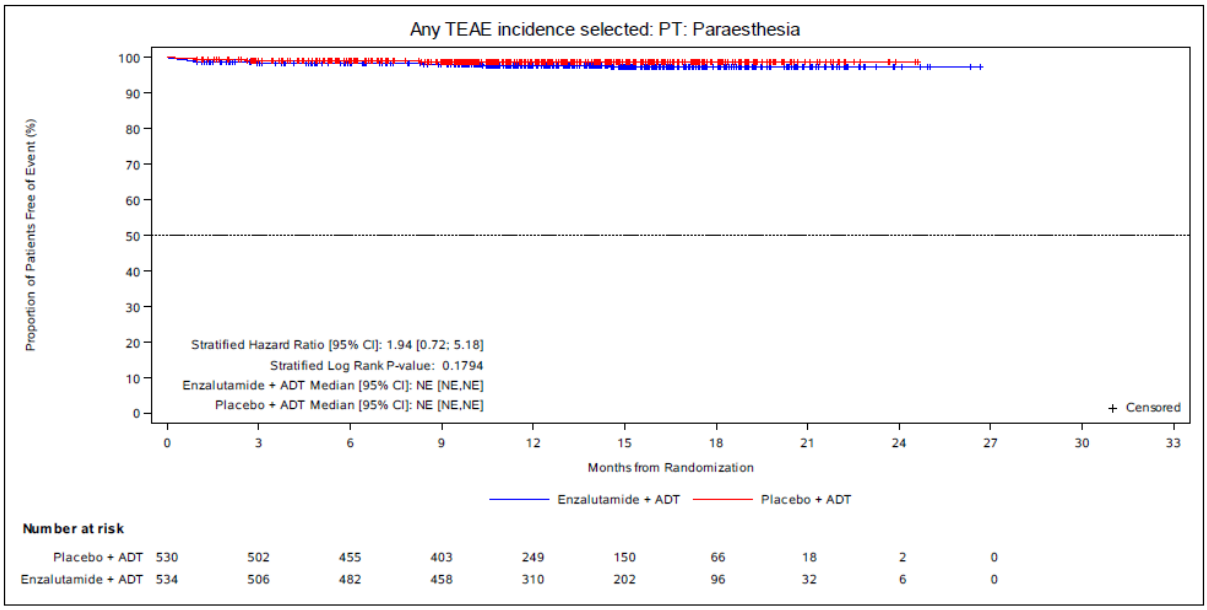


Abbildung 233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Parästhesie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

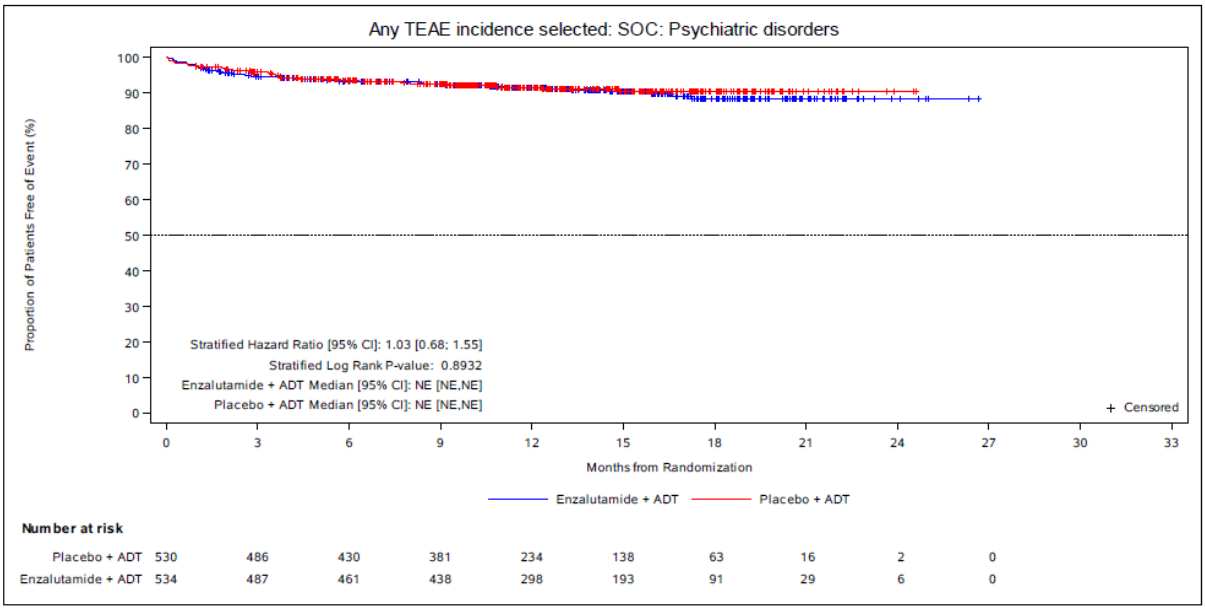


Abbildung 234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankung (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

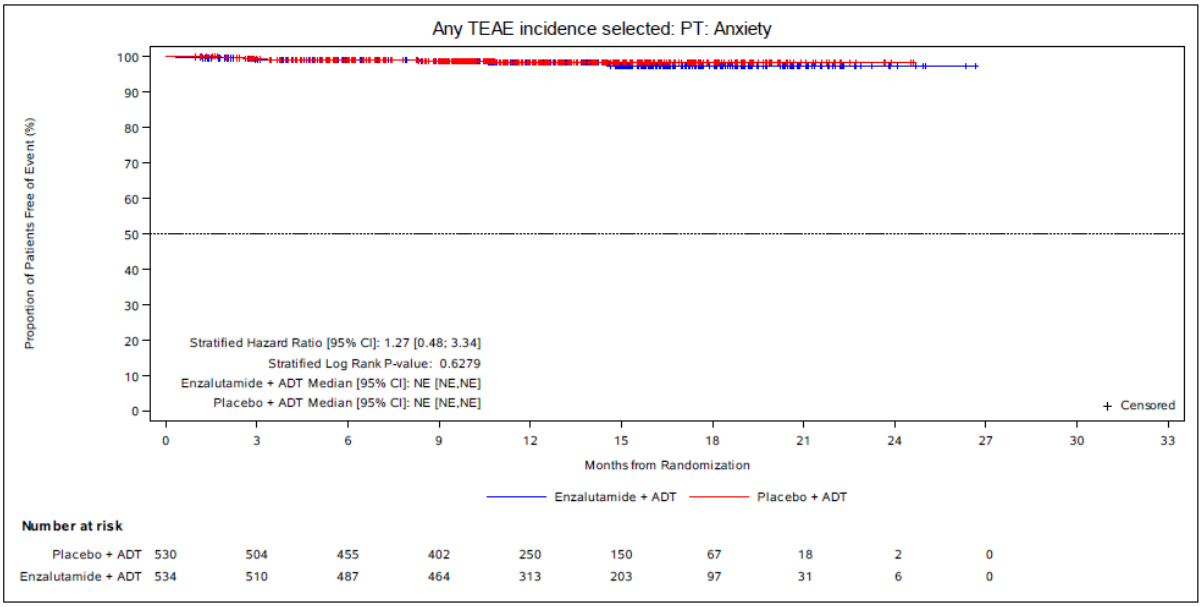


Abbildung 235: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Angst (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

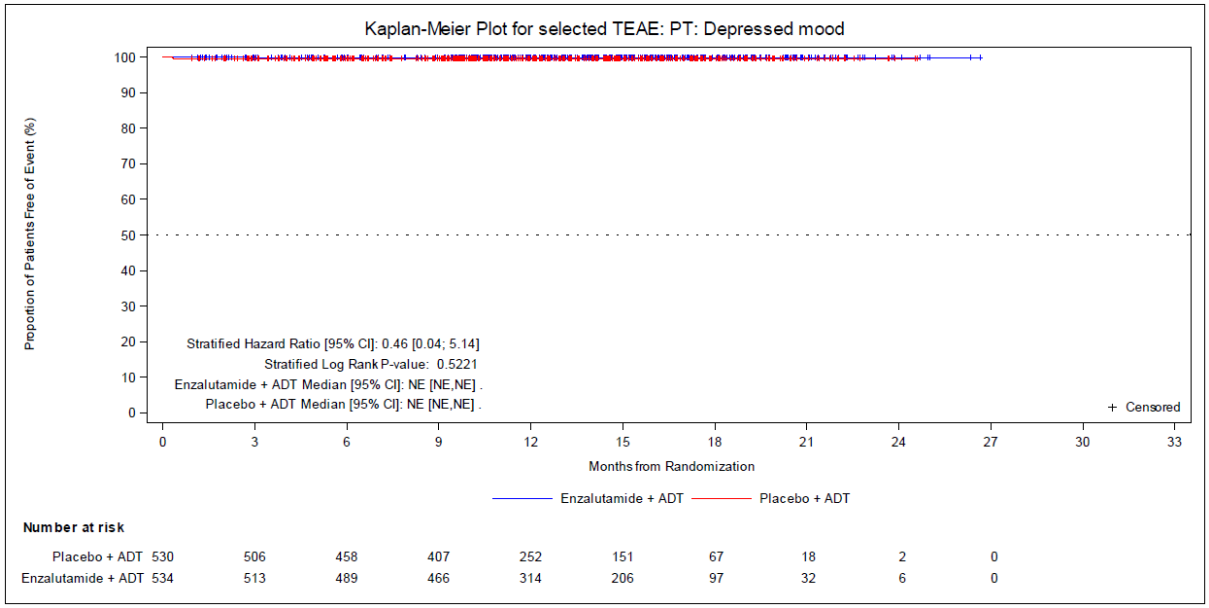


Abbildung 236: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Depressive Verstimmung (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

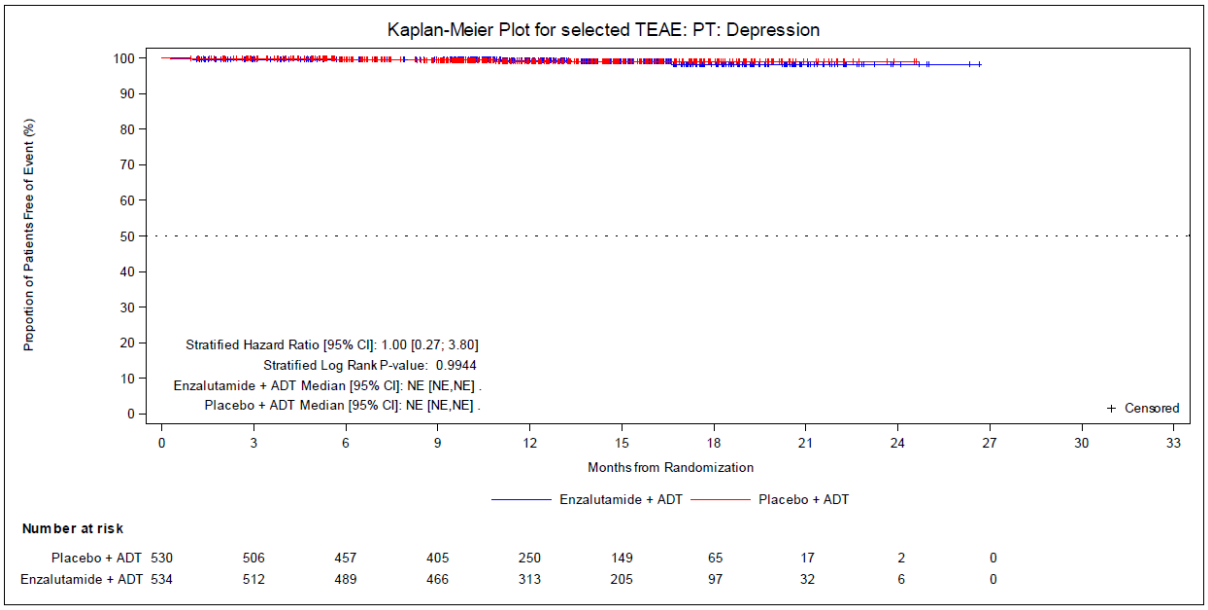


Abbildung 237: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Depression (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

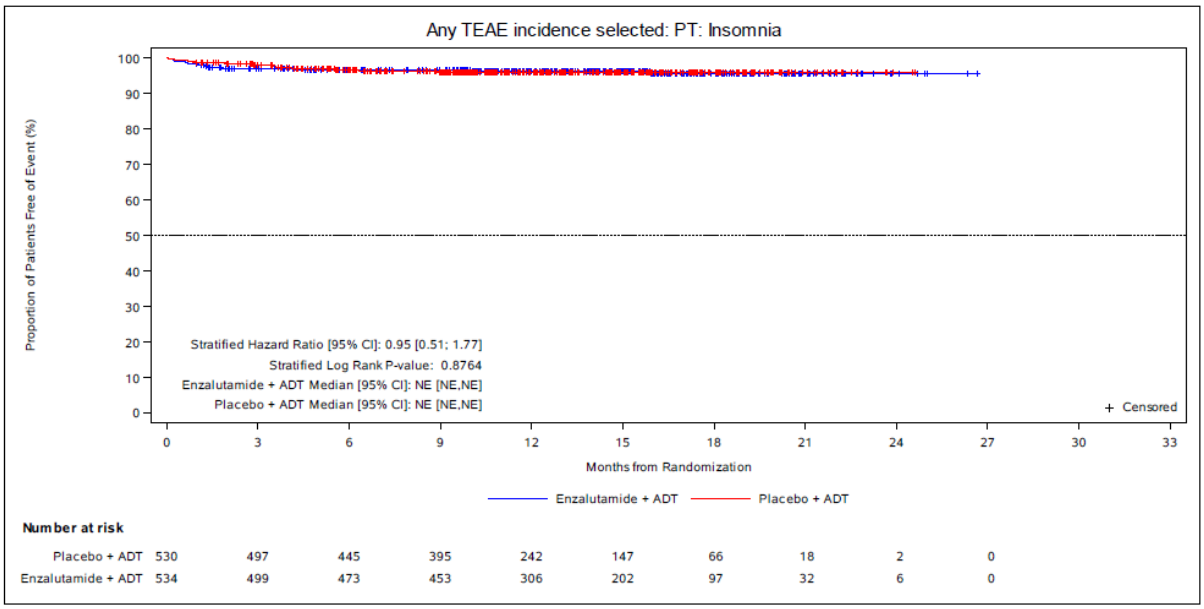


Abbildung 238: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Schlaflosigkeit (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

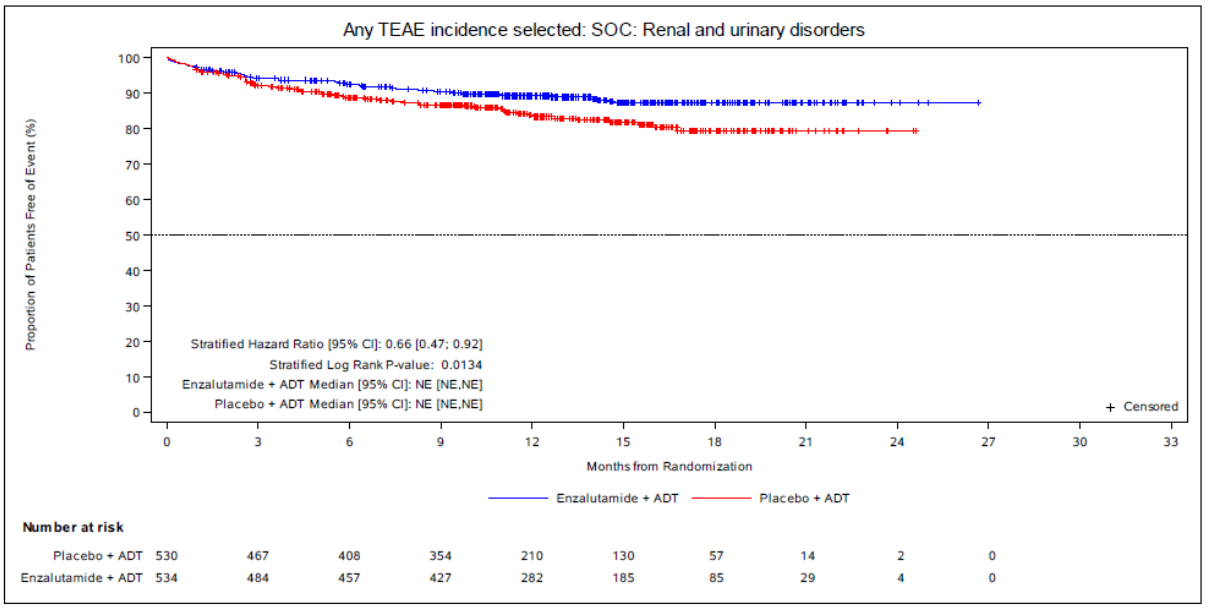


Abbildung 239: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

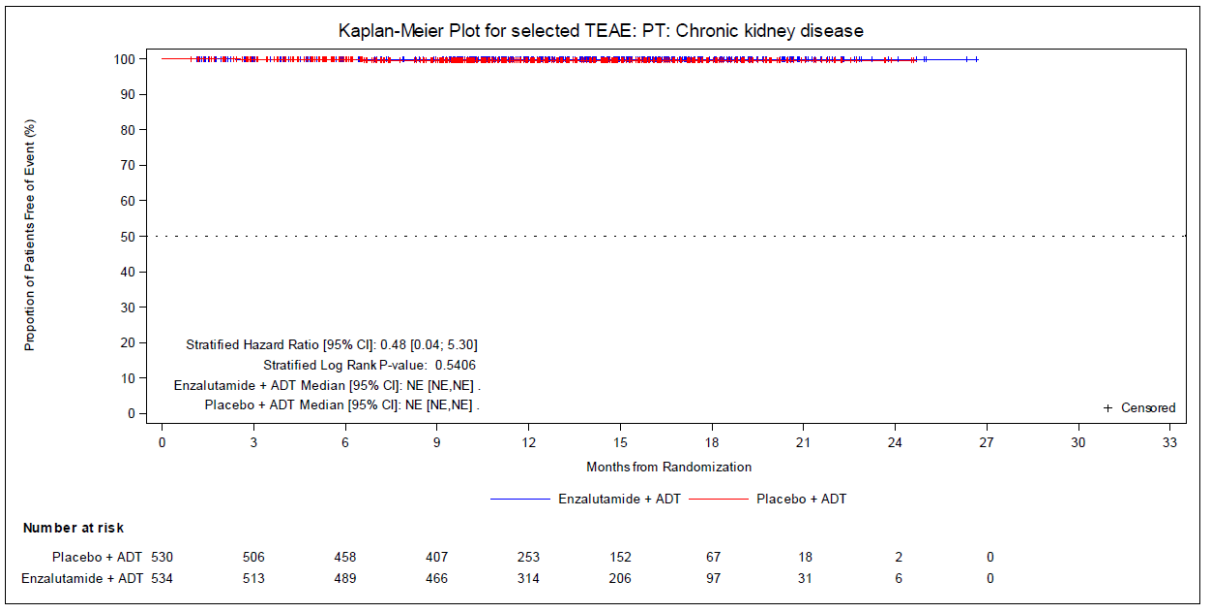


Abbildung 240: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Chronische Nierenerkrankung (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

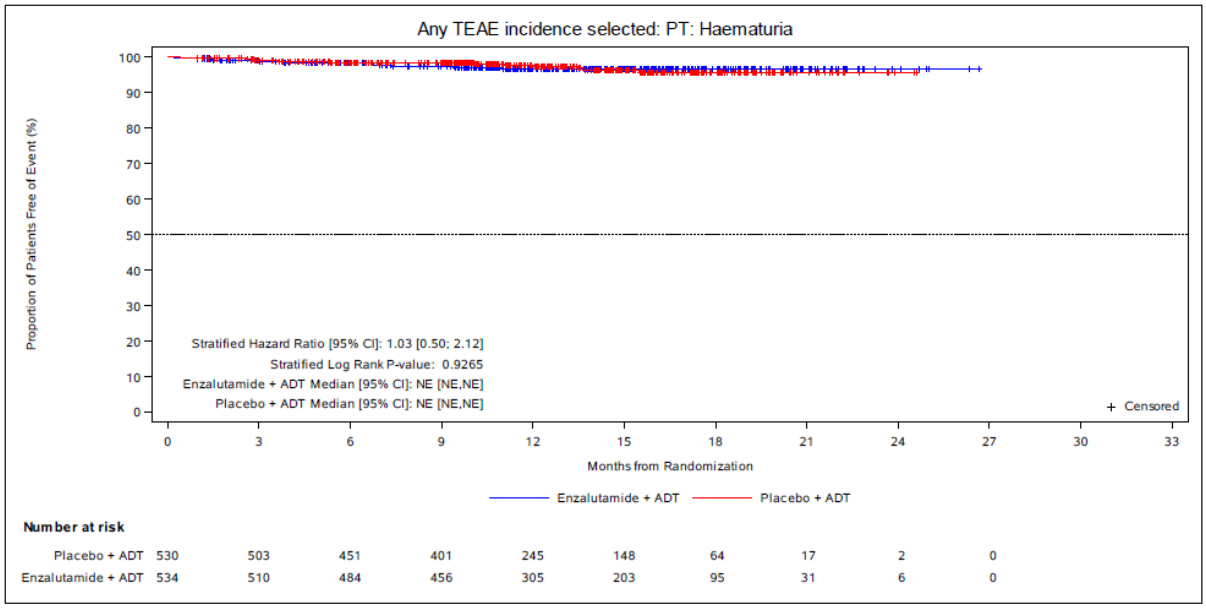


Abbildung 241: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hämaturie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

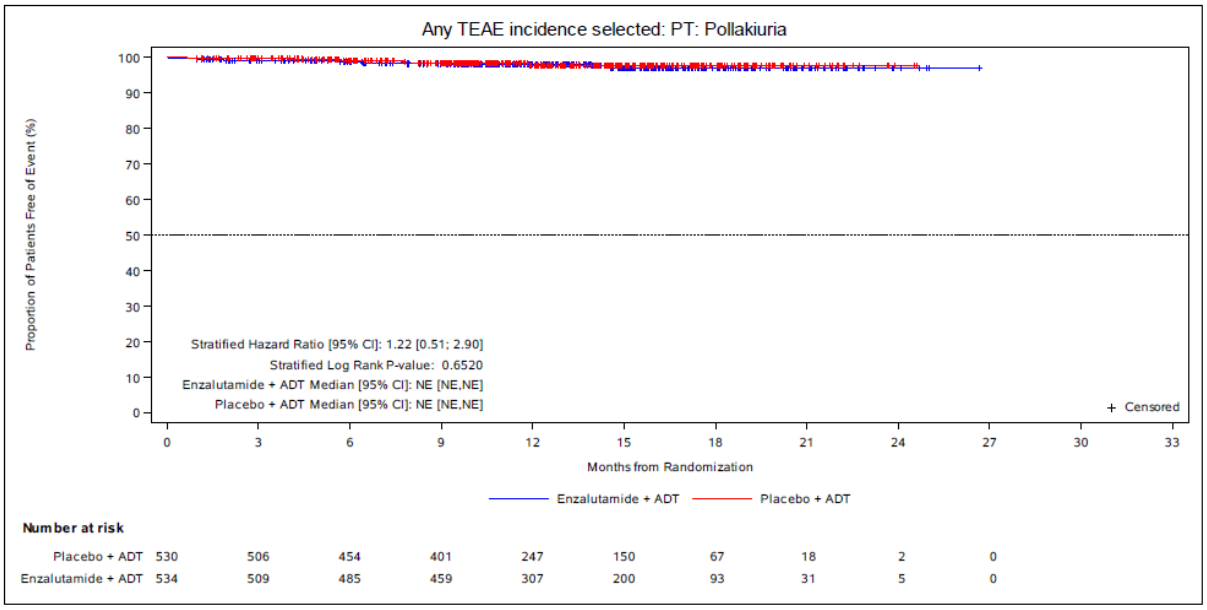


Abbildung 242: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Pollakisurie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

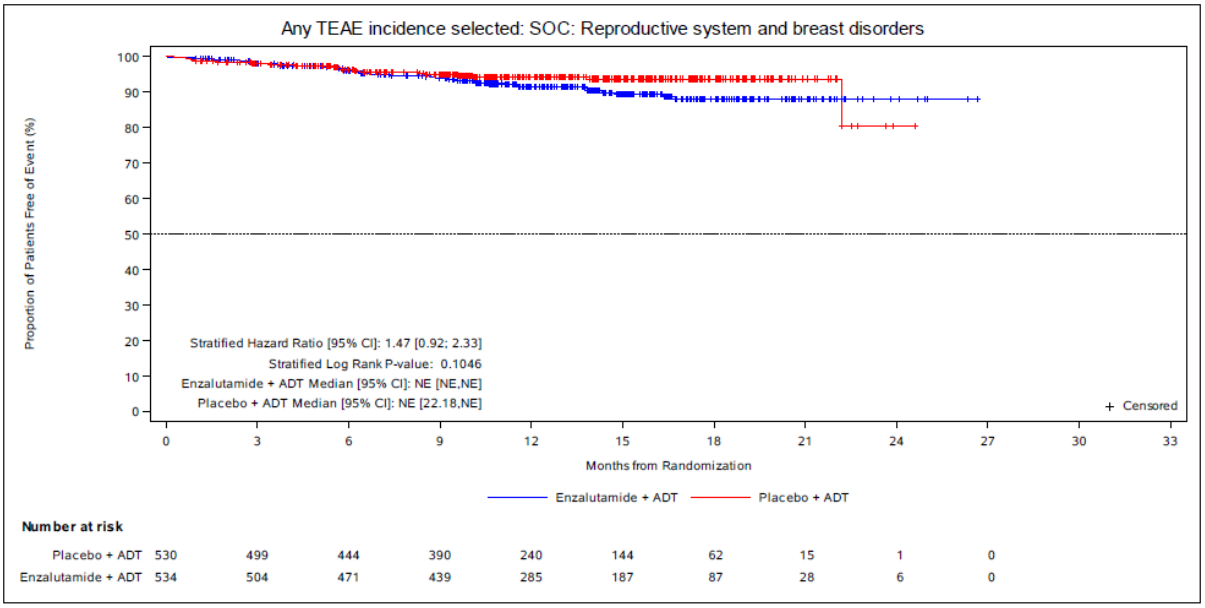


Abbildung 243: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

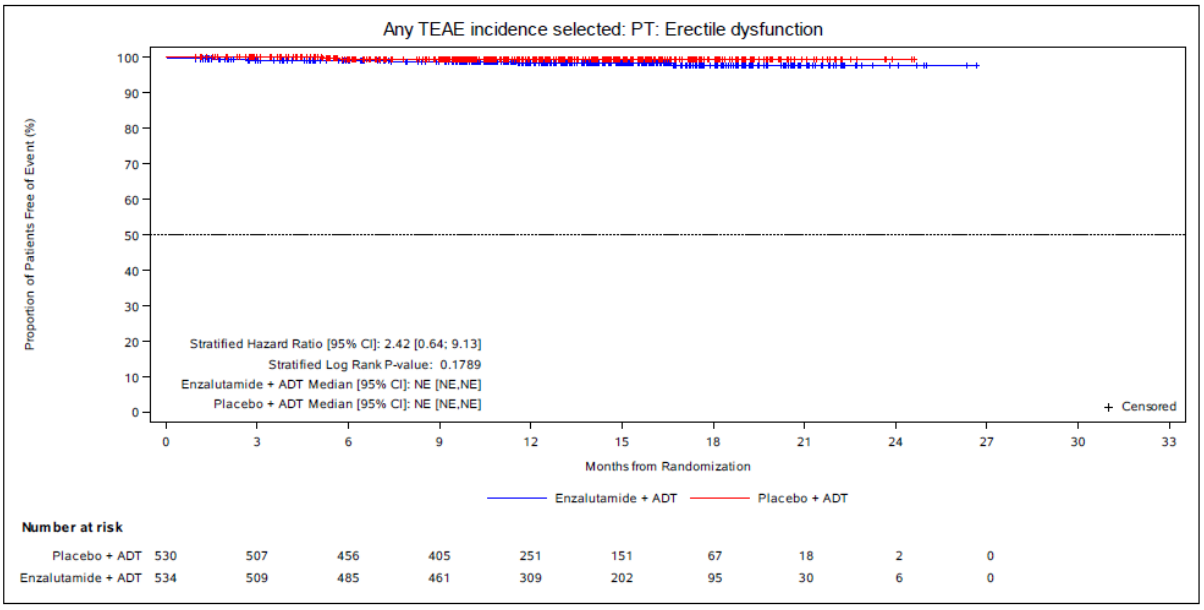


Abbildung 244: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erektionsstörung (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

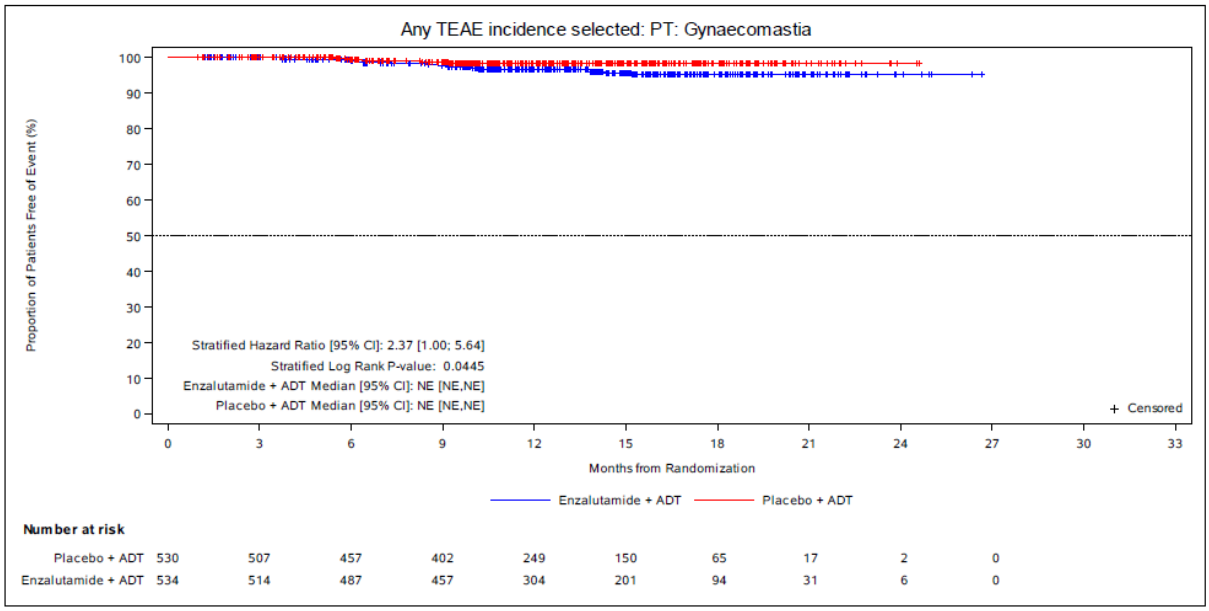


Abbildung 245: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gynäkomastie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

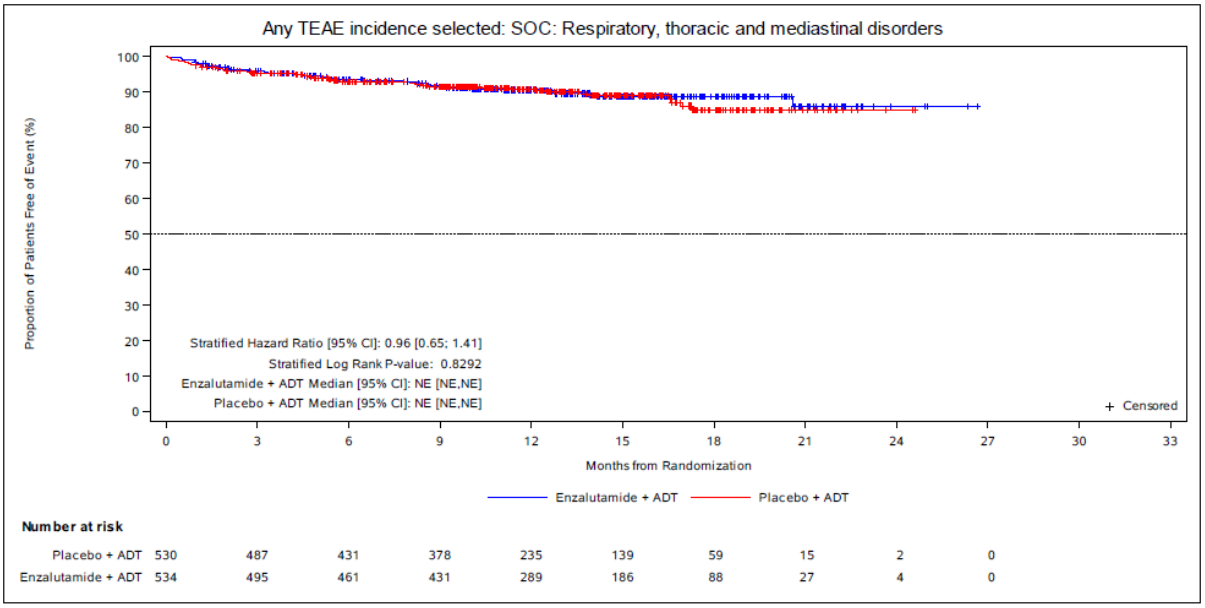


Abbildung 246: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

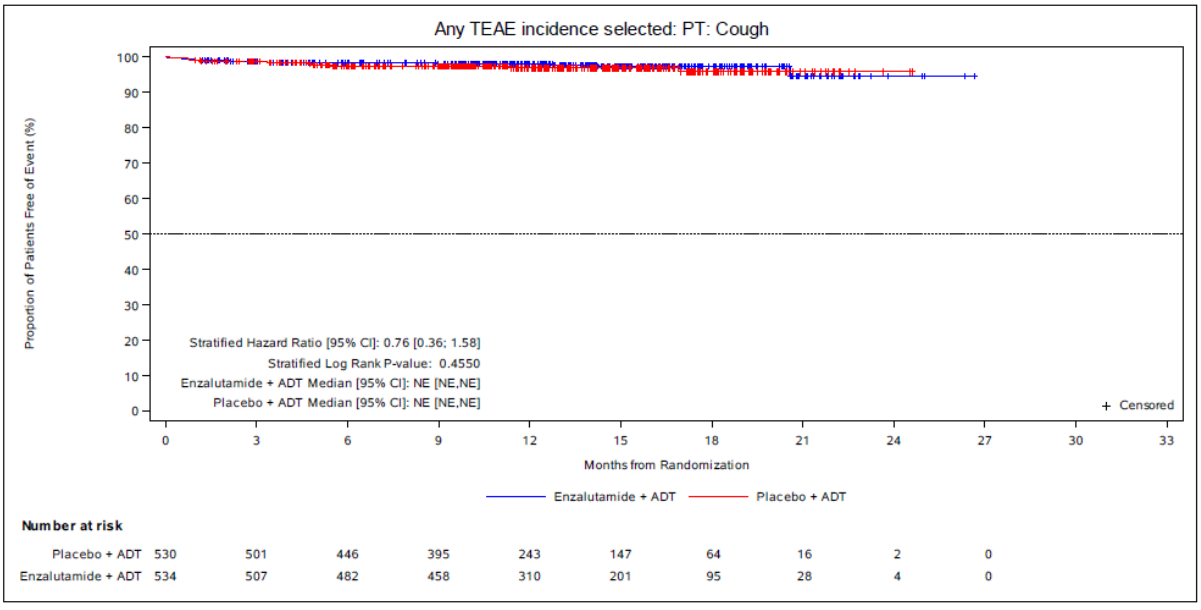


Abbildung 247: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Husten (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

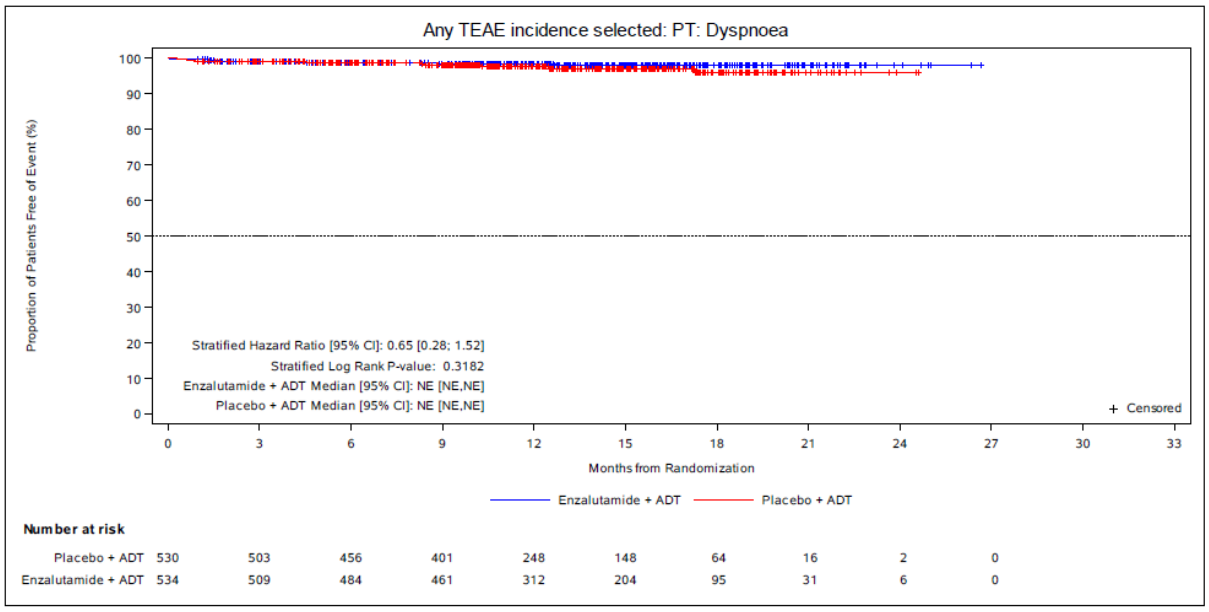


Abbildung 248: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Dyspnö (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

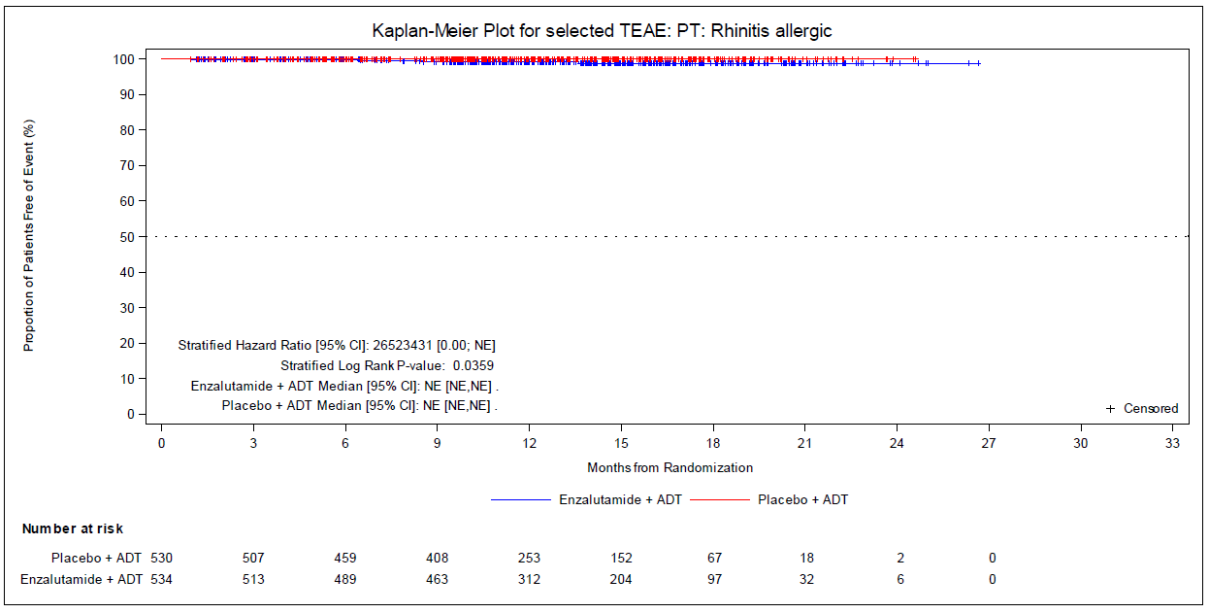


Abbildung 249: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allergische Rhinits (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus

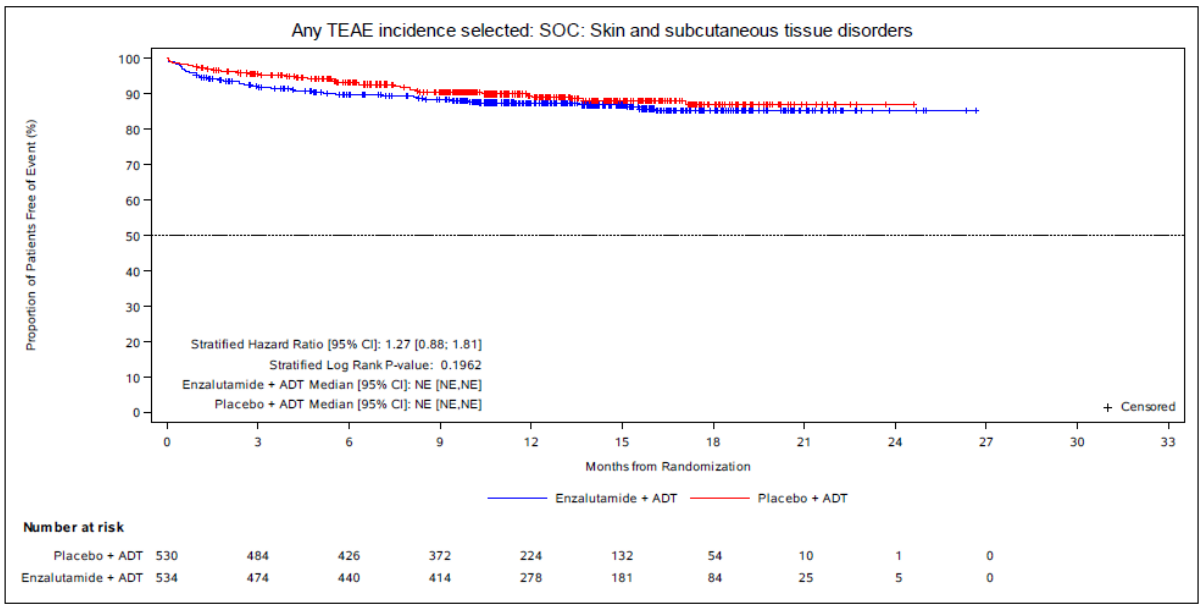


Abbildung 250: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

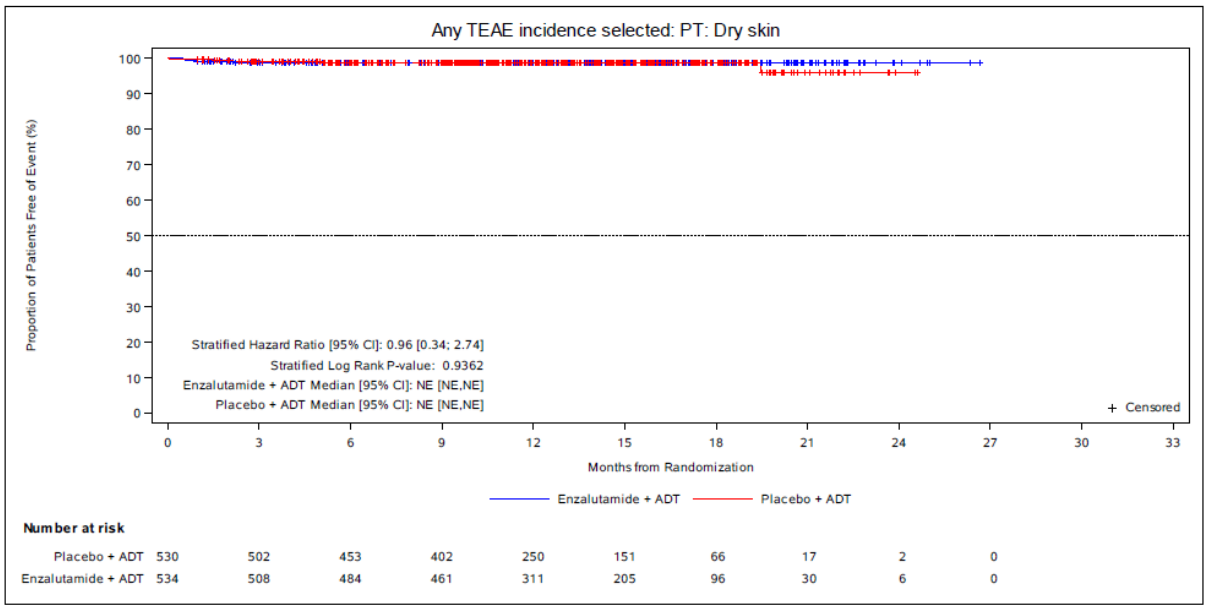


Abbildung 251: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Trockene Haut (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

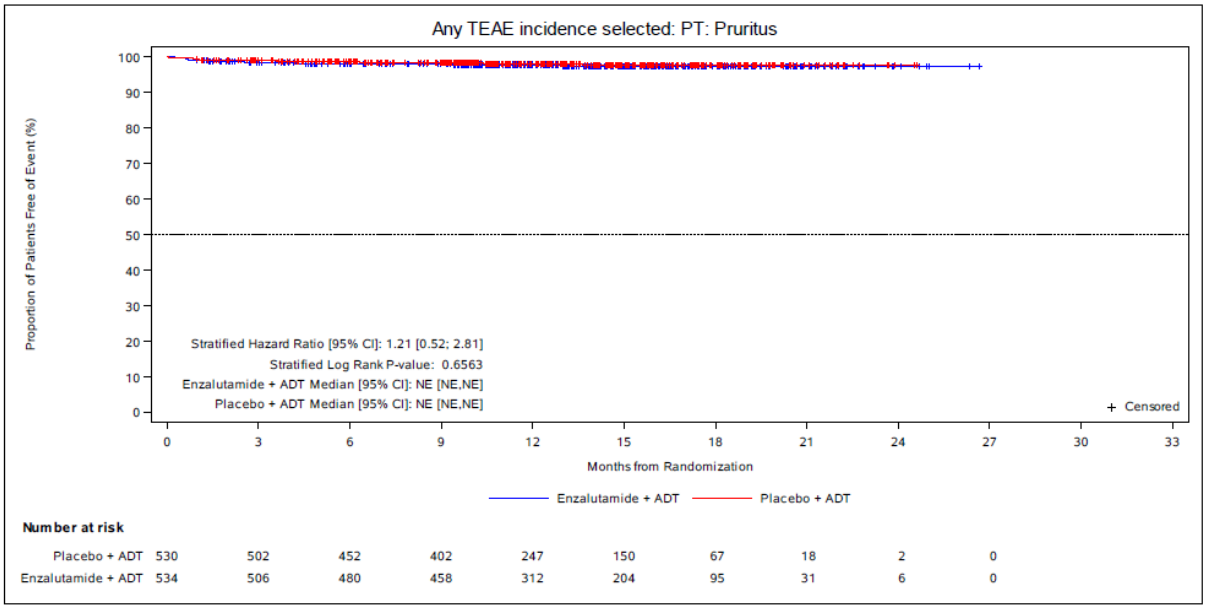


Abbildung 252: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Pruritus (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

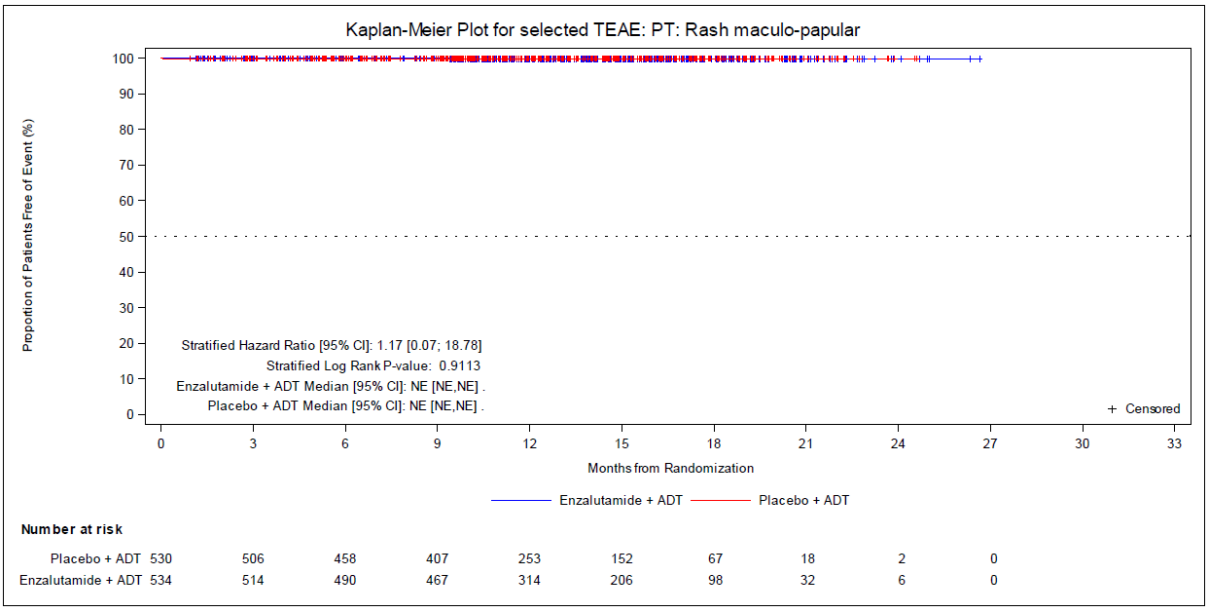


Abbildung 253: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ausschlag makulo-papulös (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

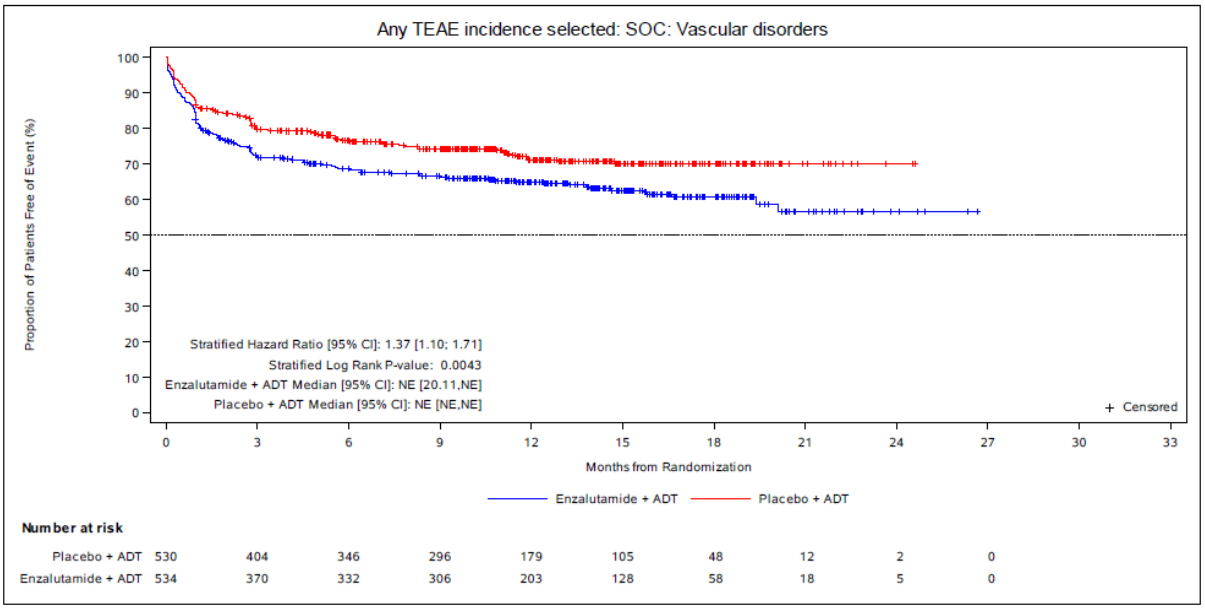


Abbildung 254: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankung (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

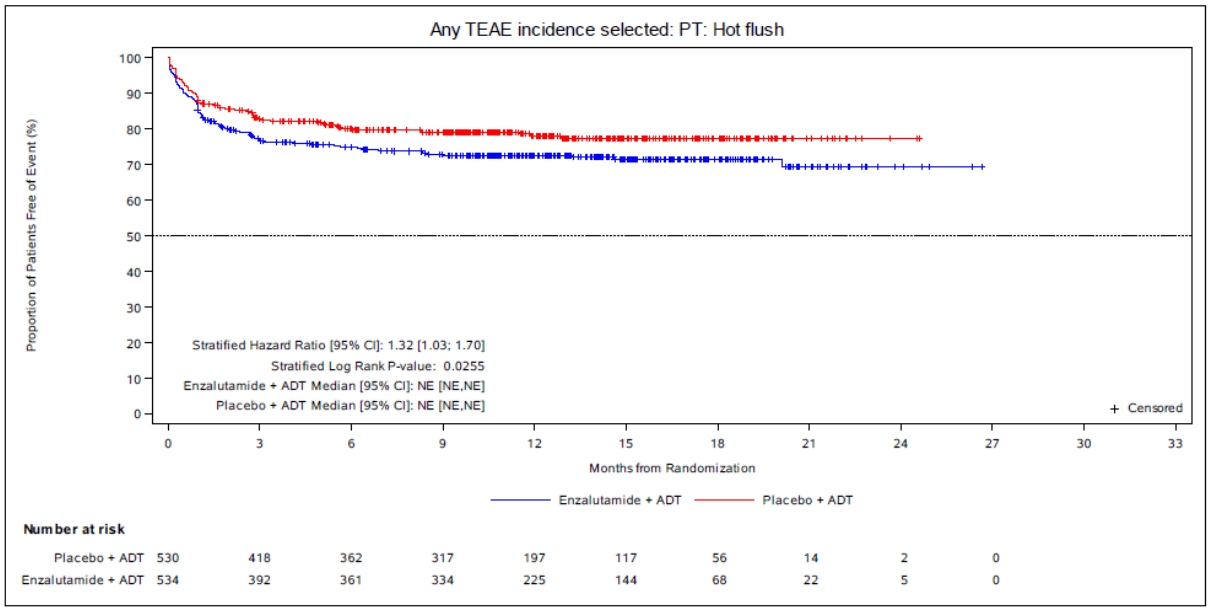


Abbildung 255: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hitzewallung (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

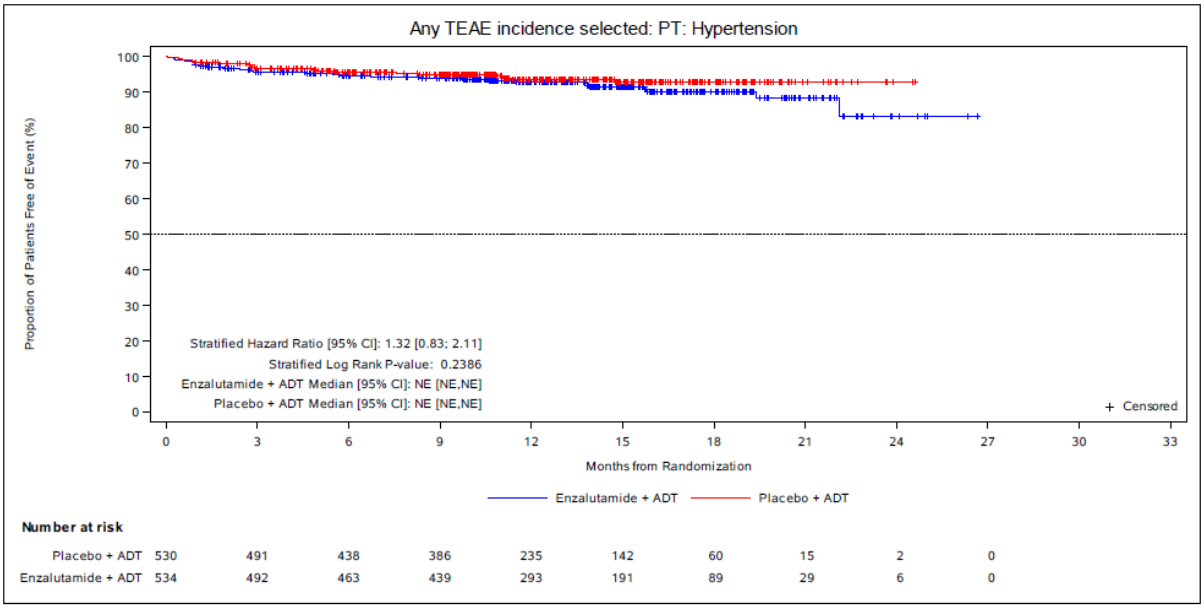


Abbildung 256: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hitzewallung (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

Anhang 4-H: Kaplan-Meier-Kurven zu den Schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT der Studie ARCHES

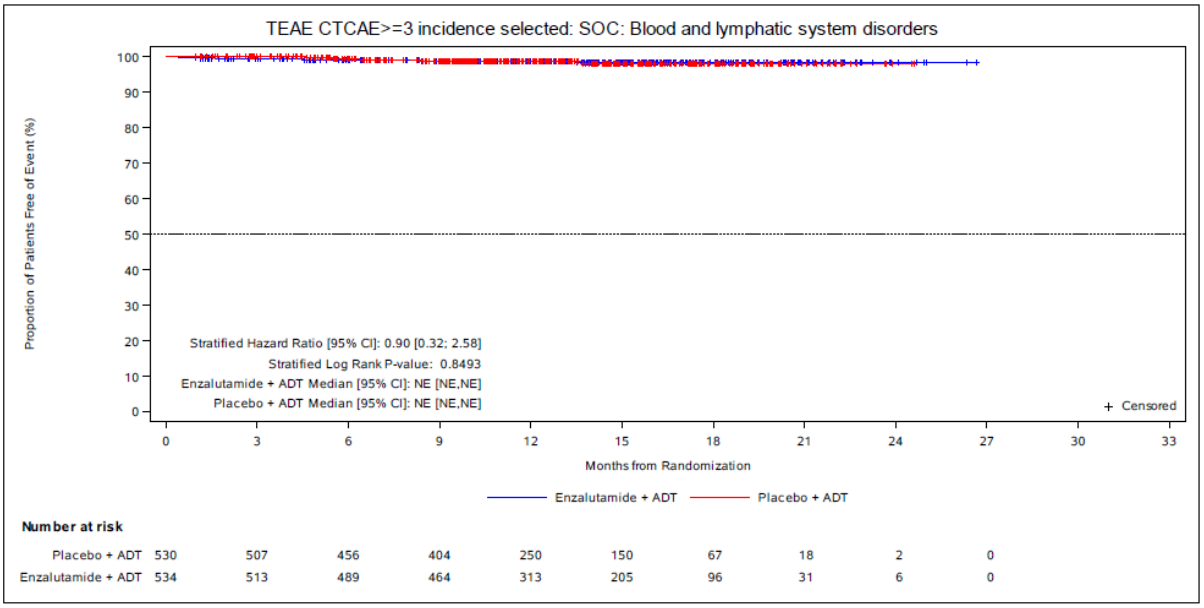


Abbildung 257: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blut und des Lymphsystems (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

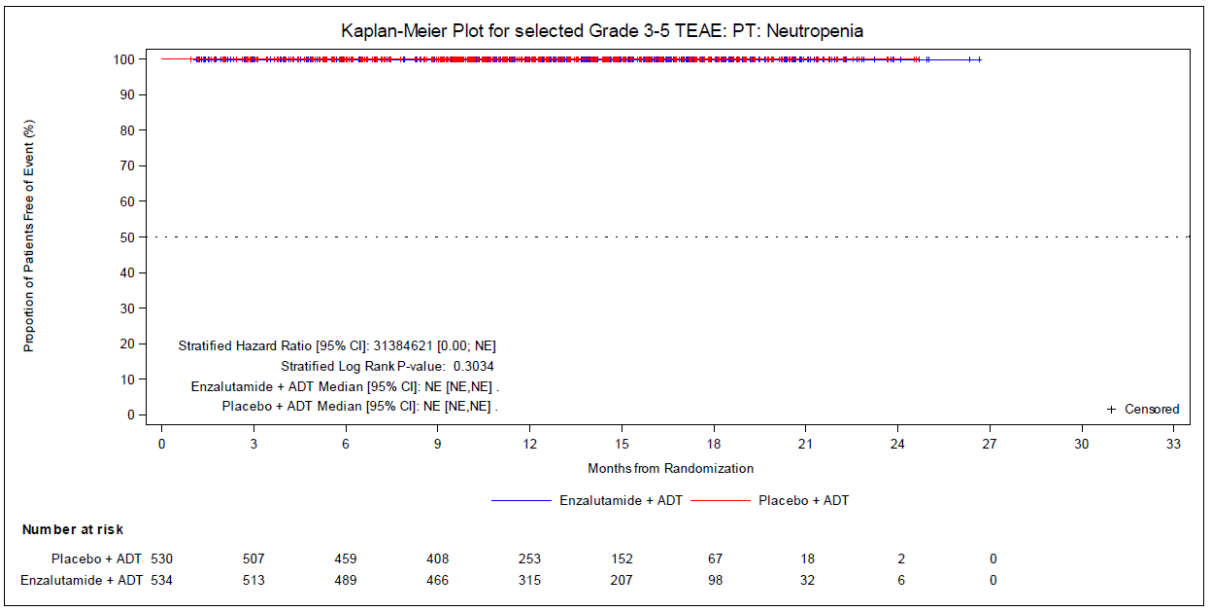


Abbildung 258: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Neutropenie (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

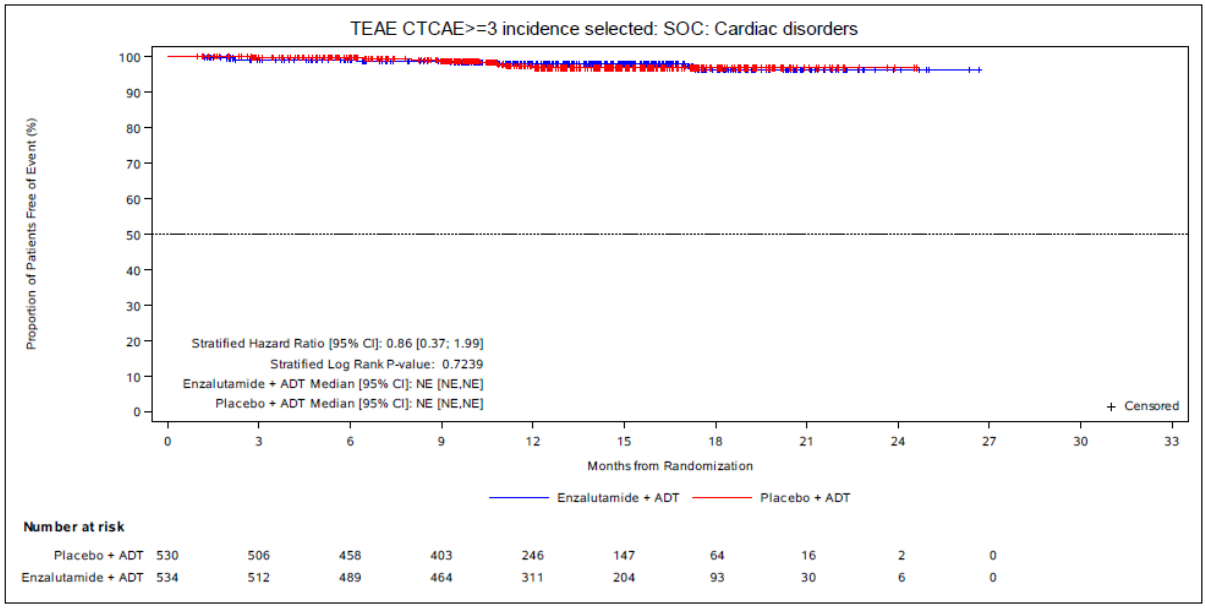


Abbildung 259: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Herzerkrankung (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

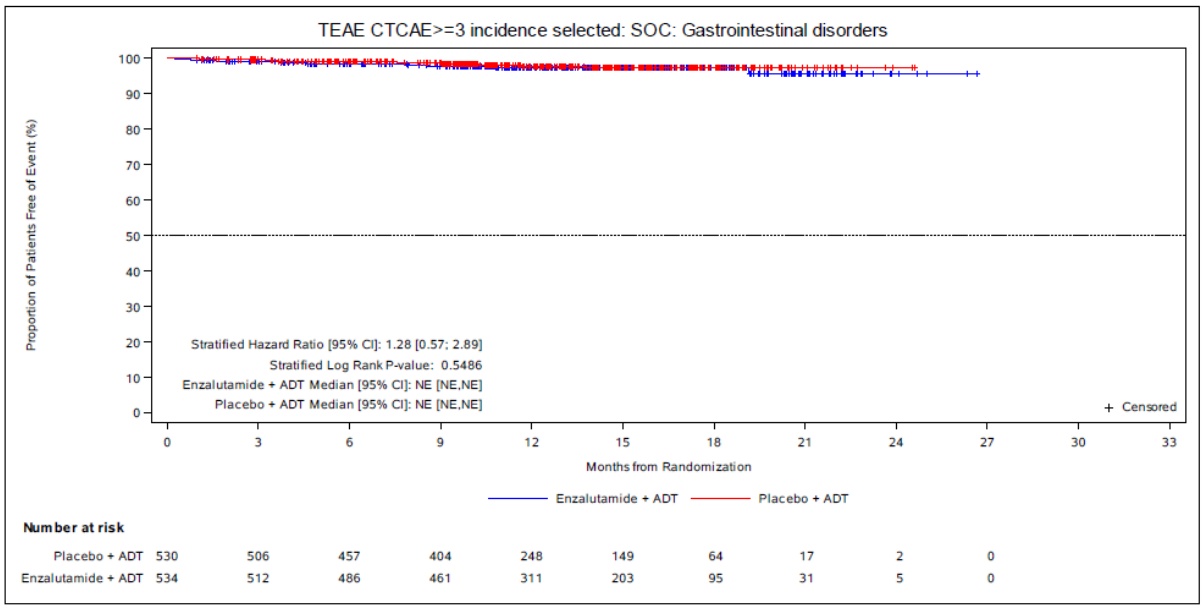


Abbildung 260: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

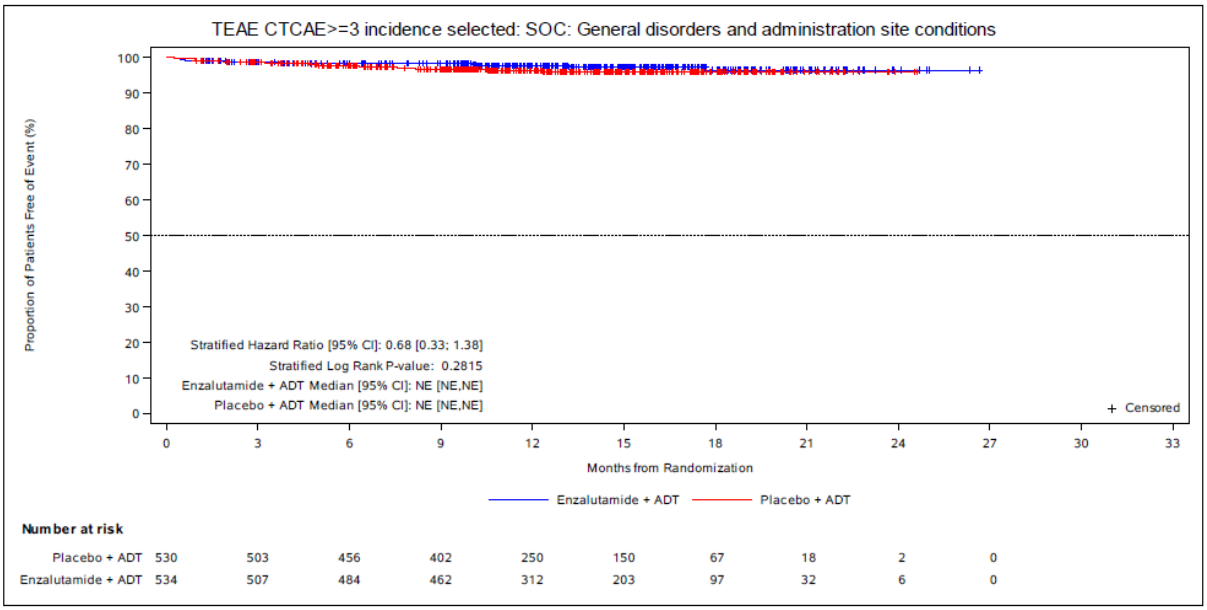


Abbildung 261: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

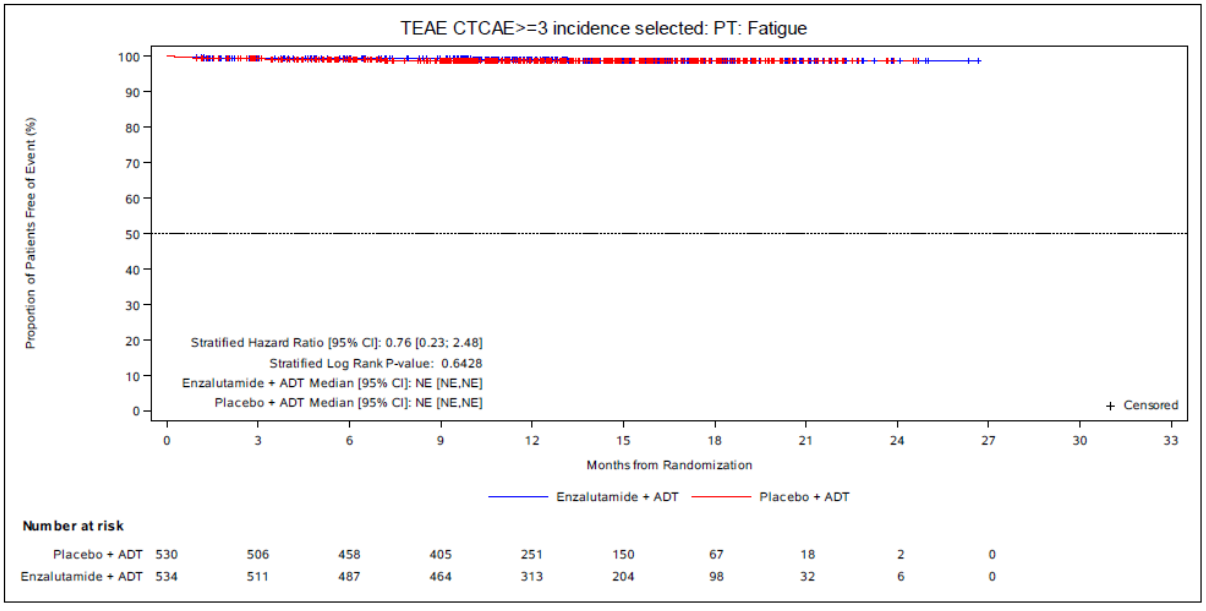


Abbildung 262: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fatigue (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

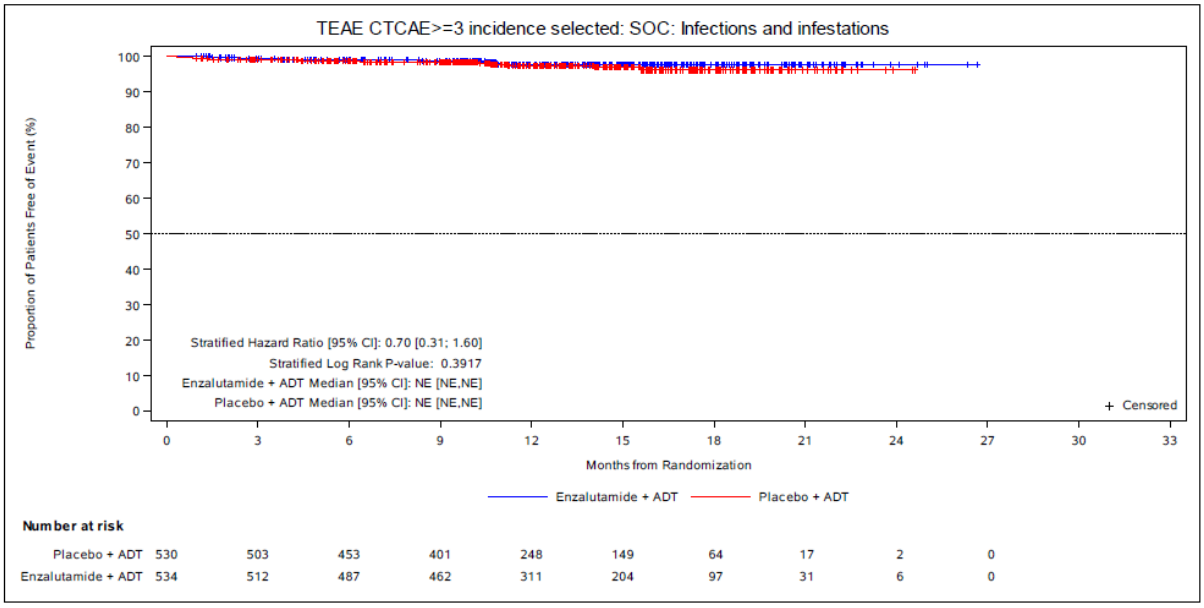


Abbildung 263: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

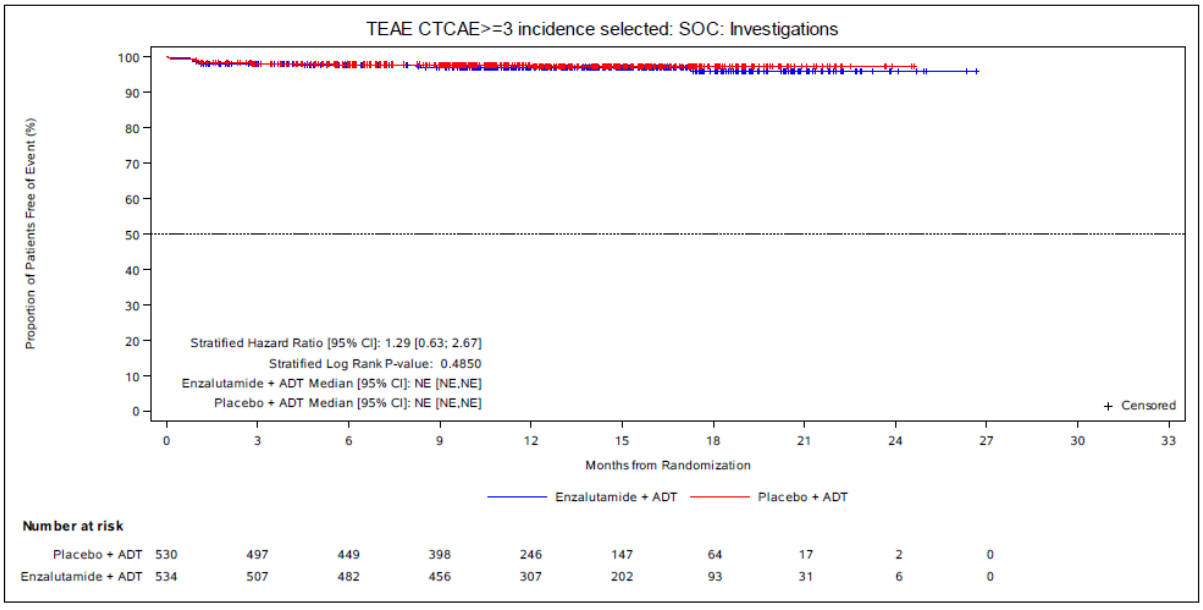


Abbildung 264: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

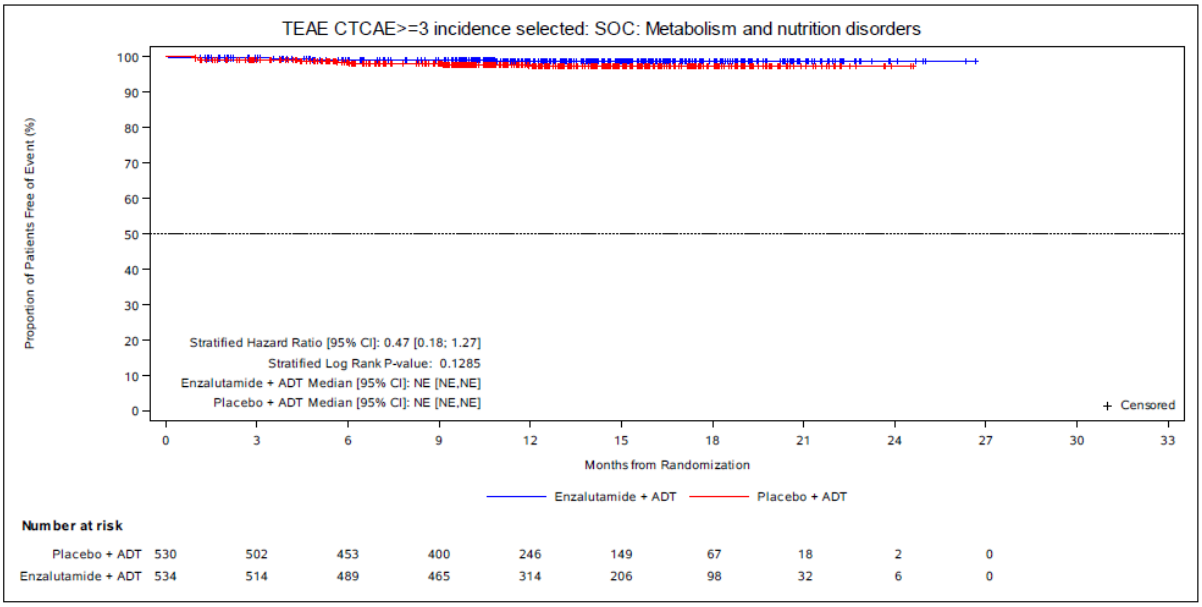


Abbildung 265: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

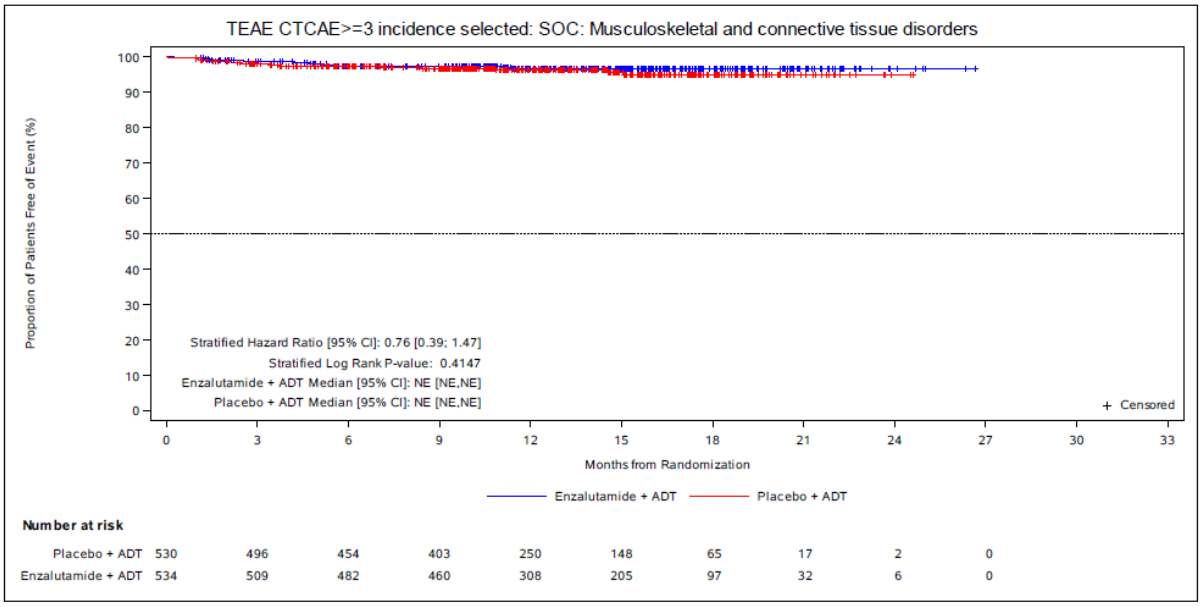


Abbildung 266: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

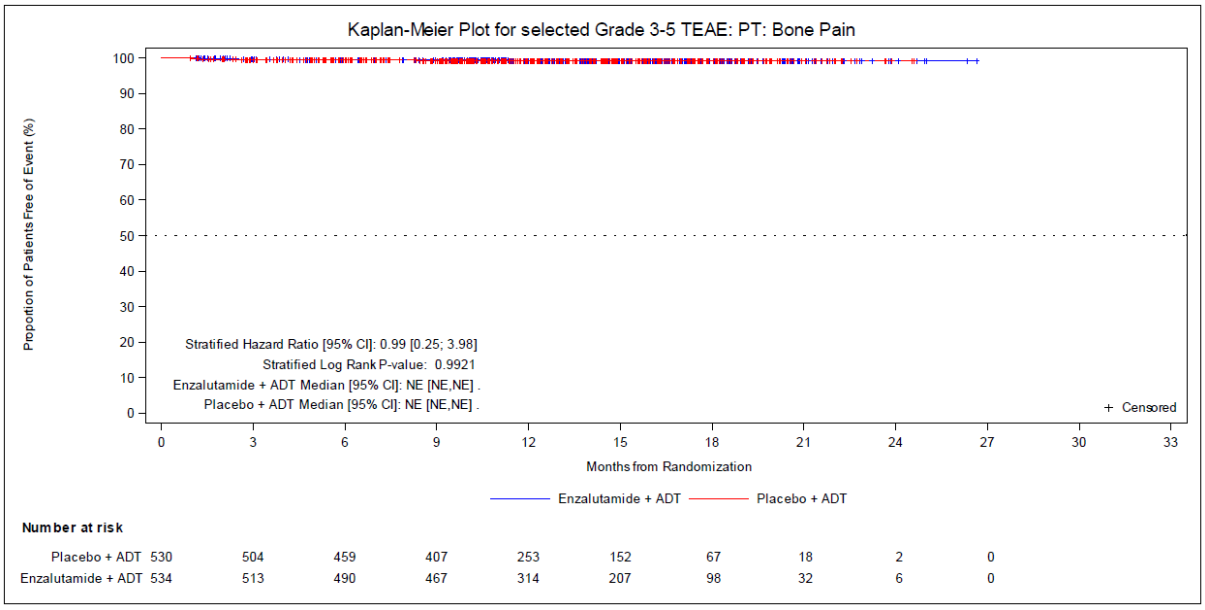


Abbildung 267: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT –Knochenschmerzen (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

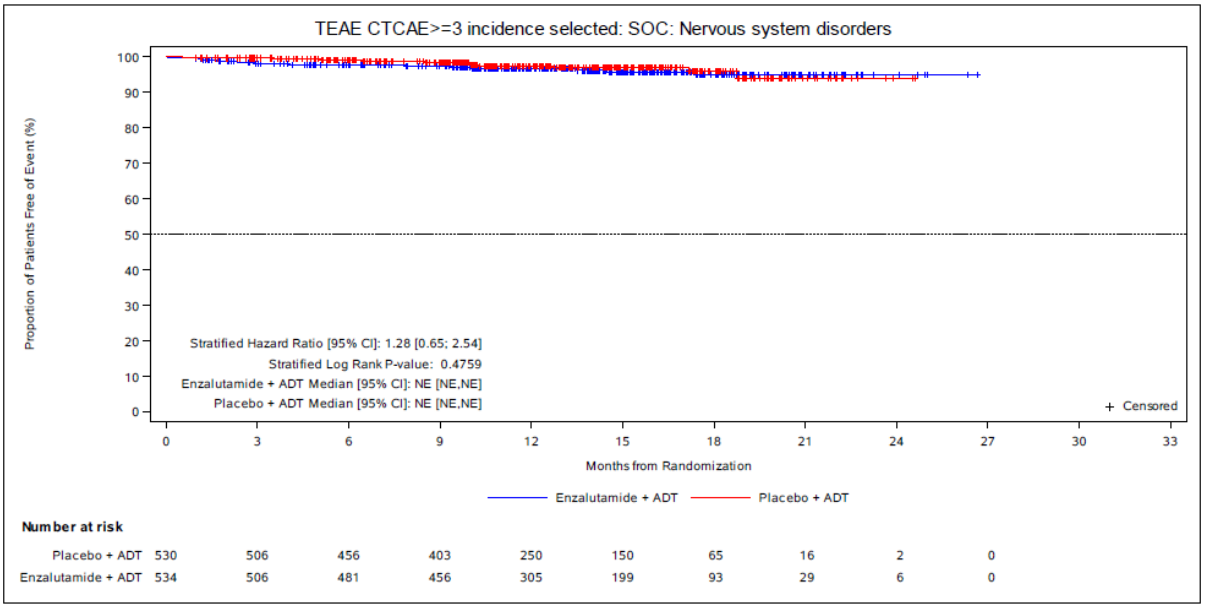


Abbildung 268: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

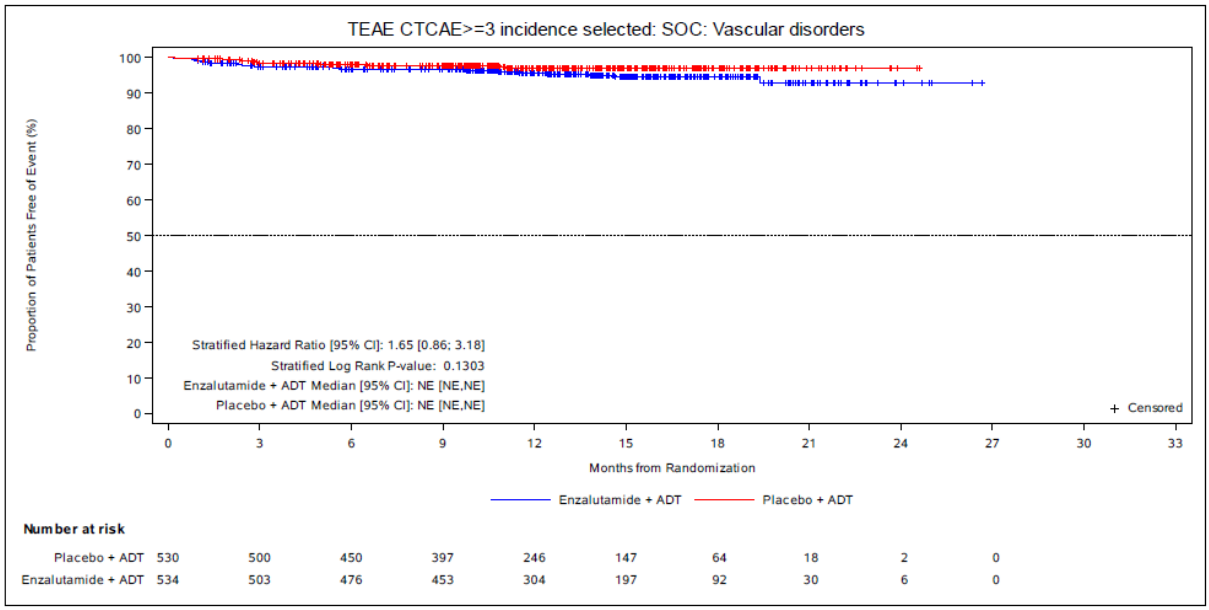


Abbildung 269: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

Anhang 4-I: Kaplan-Meier-Kurven zu den SUE nach SOC und PT für die Studien ARCHES und ENZAMET

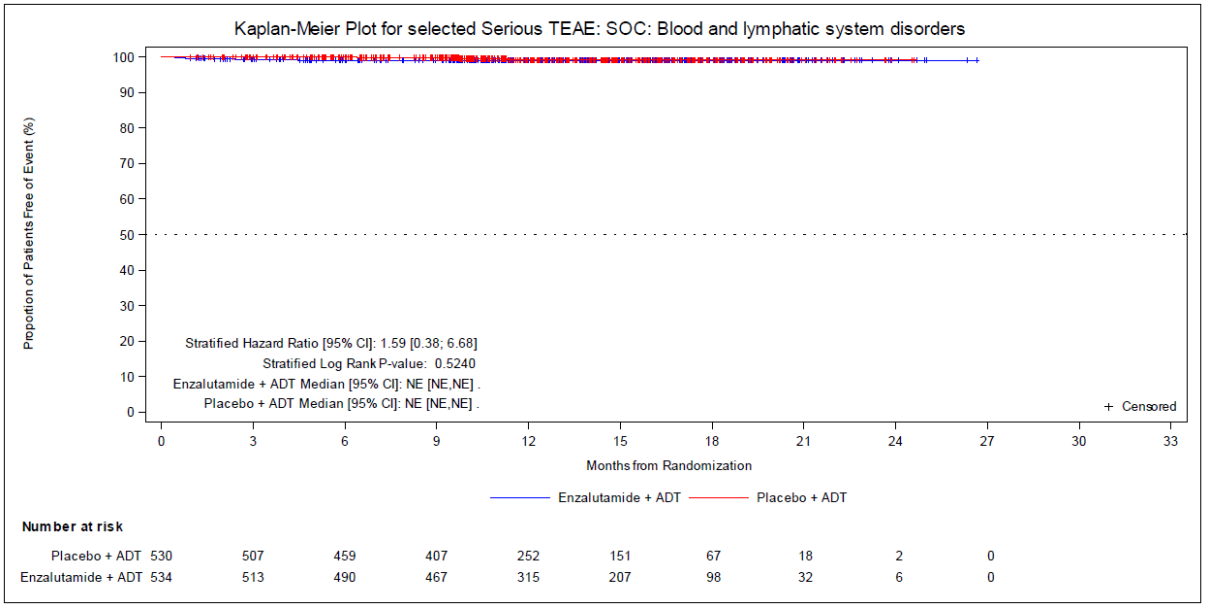


Abbildung 270: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (146)

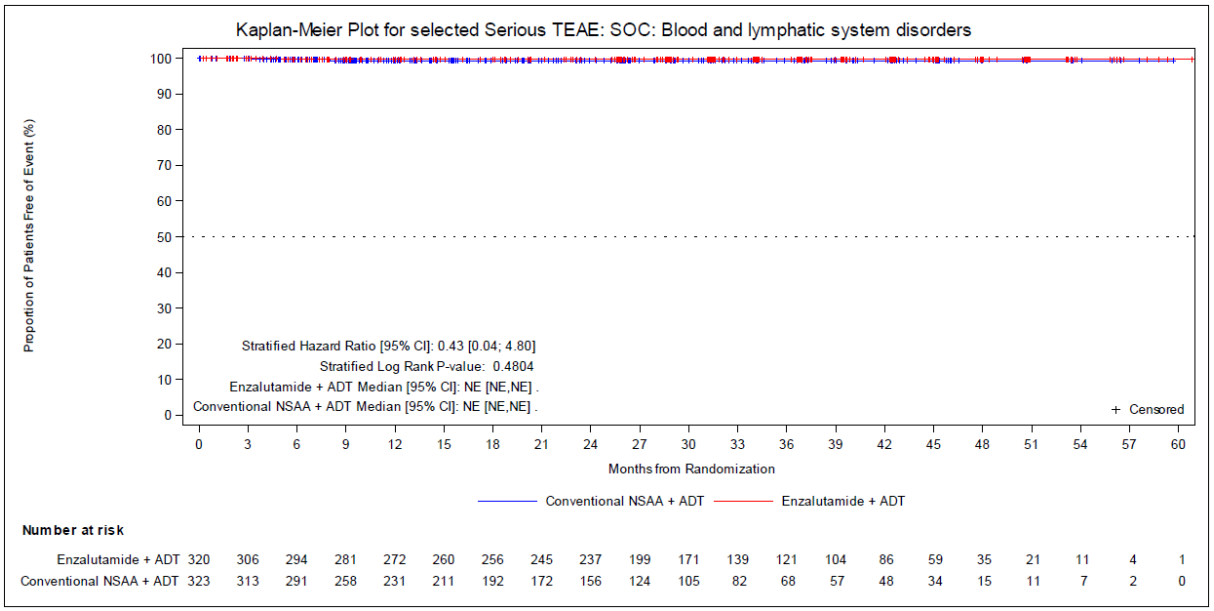


Abbildung 271: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (147)

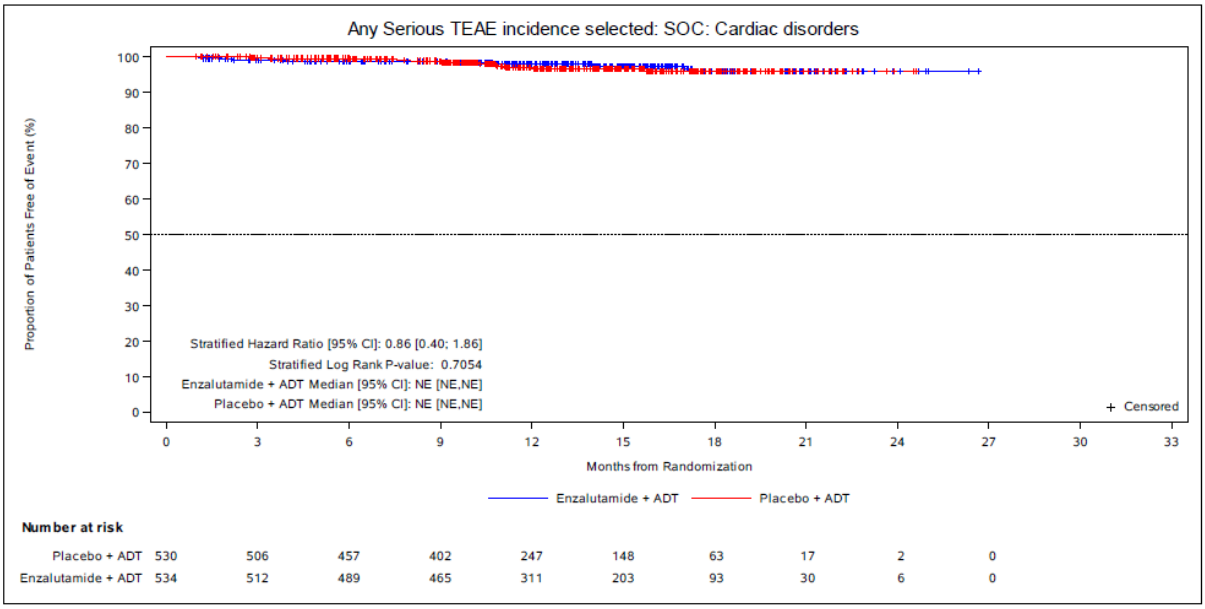


Abbildung 272: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Herzerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

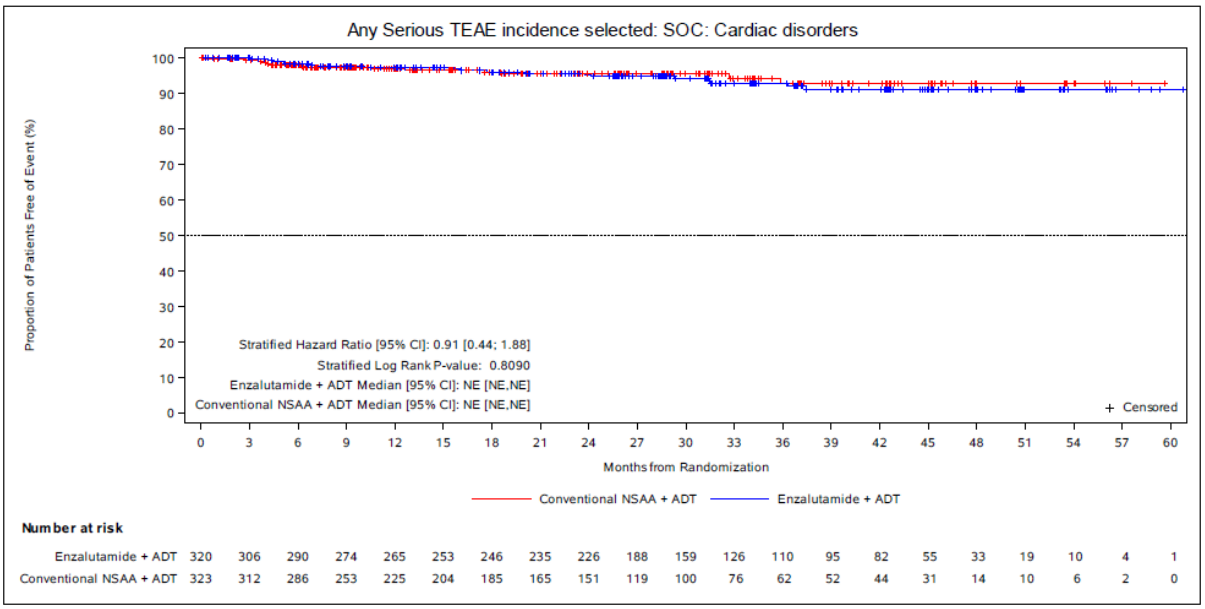


Abbildung 273: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Herzerkrankungen (SOC)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (141)

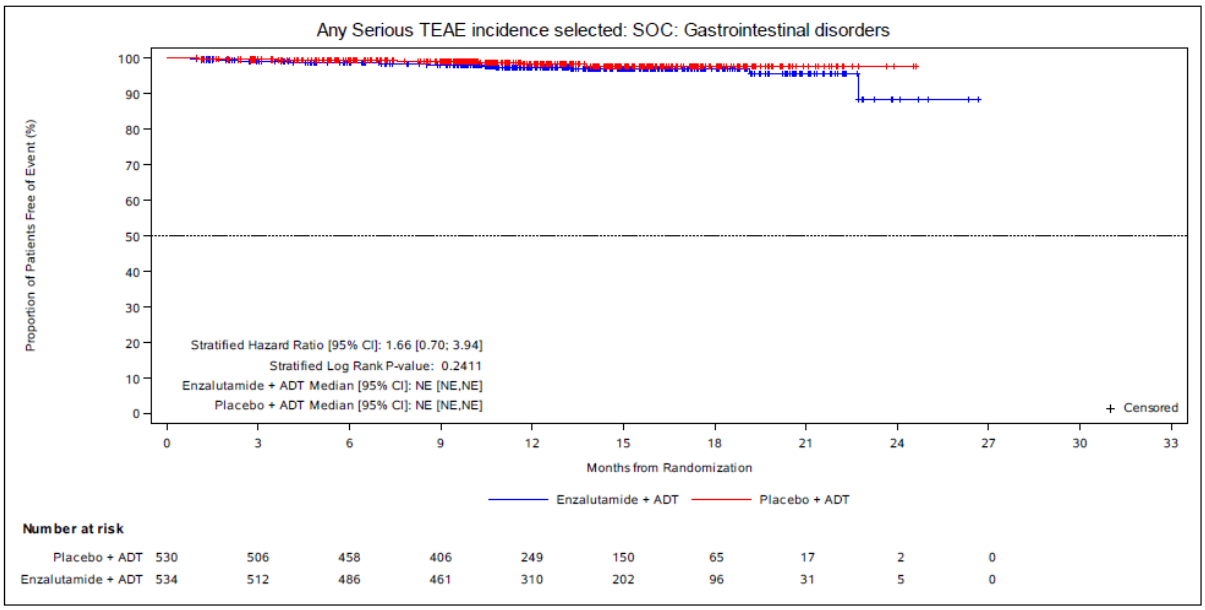


Abbildung 274: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

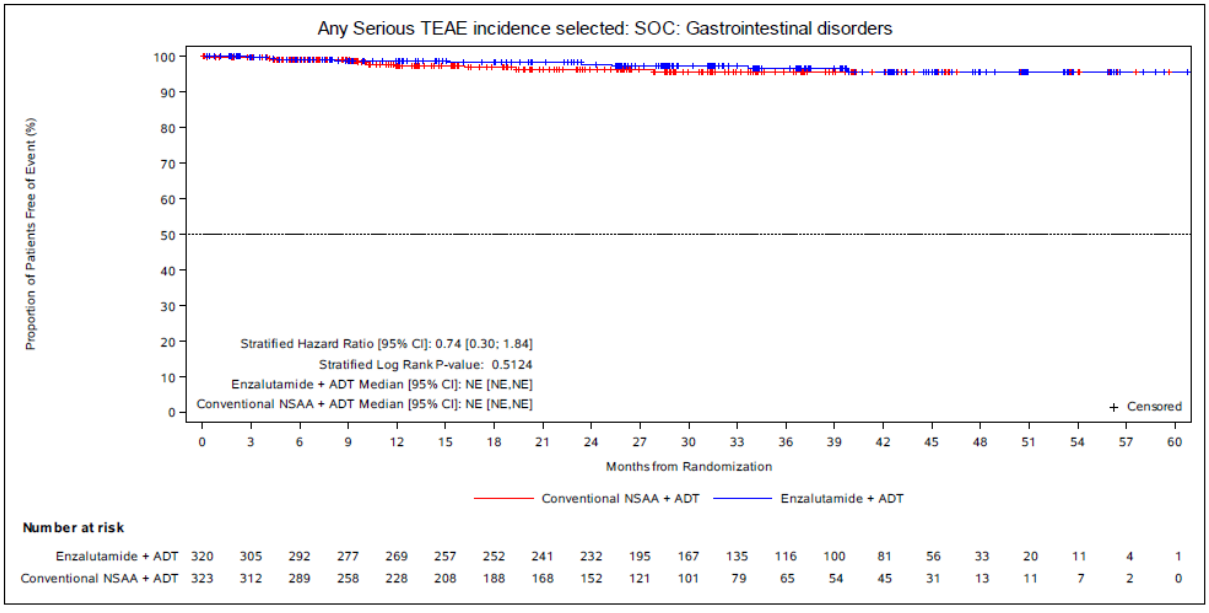


Abbildung 275: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (141)

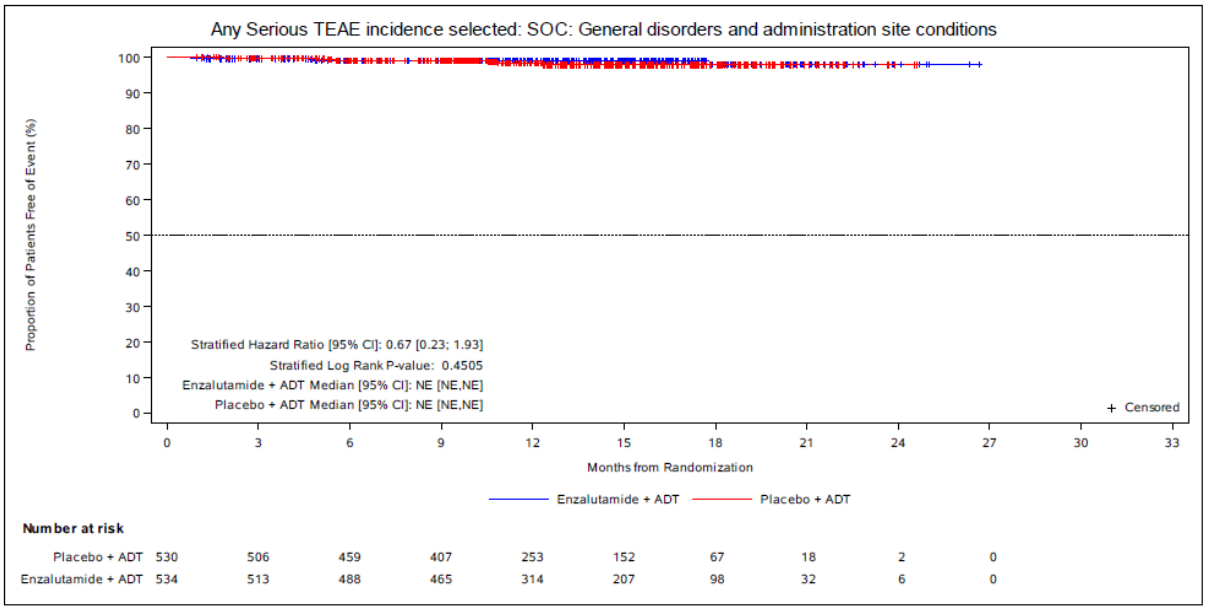


Abbildung 276: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

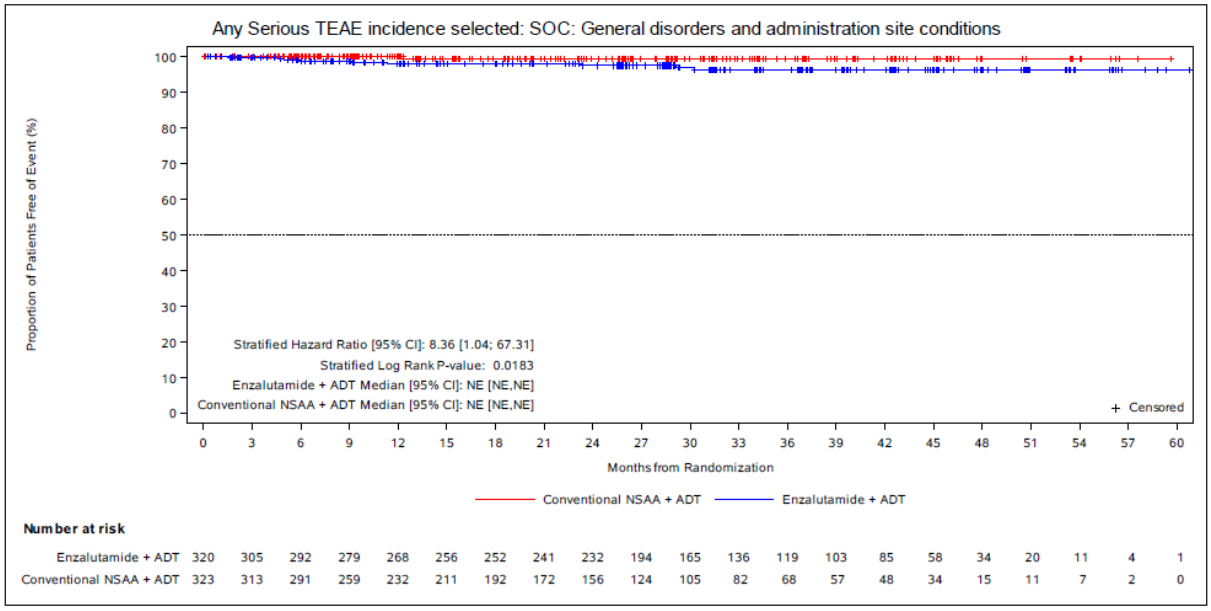


Abbildung 277: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (141)

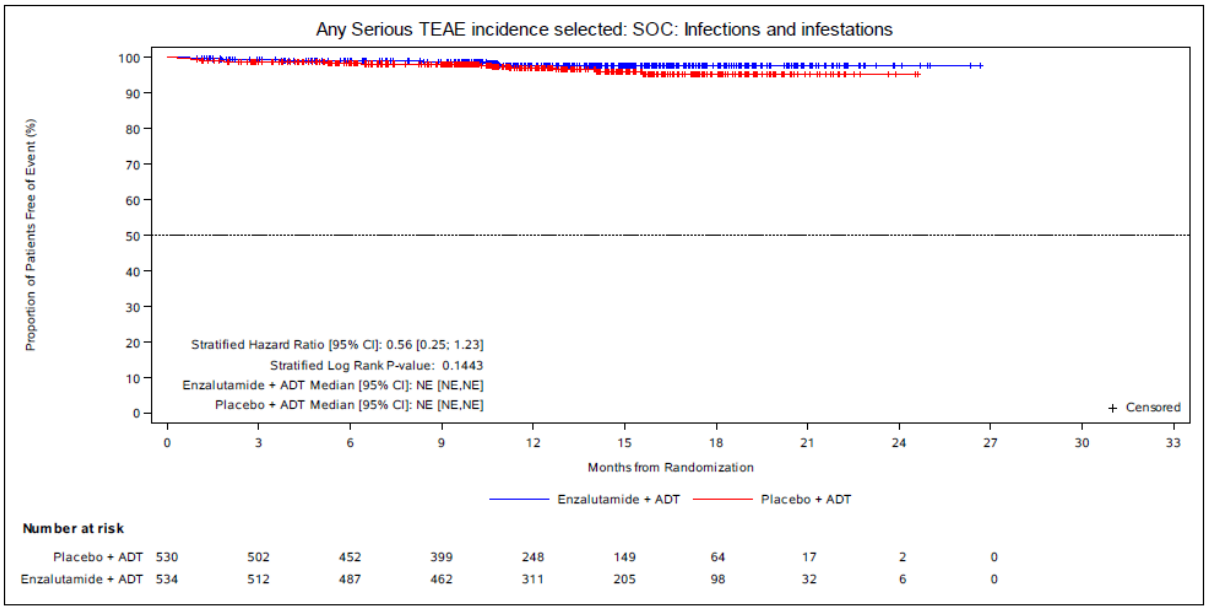


Abbildung 278: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

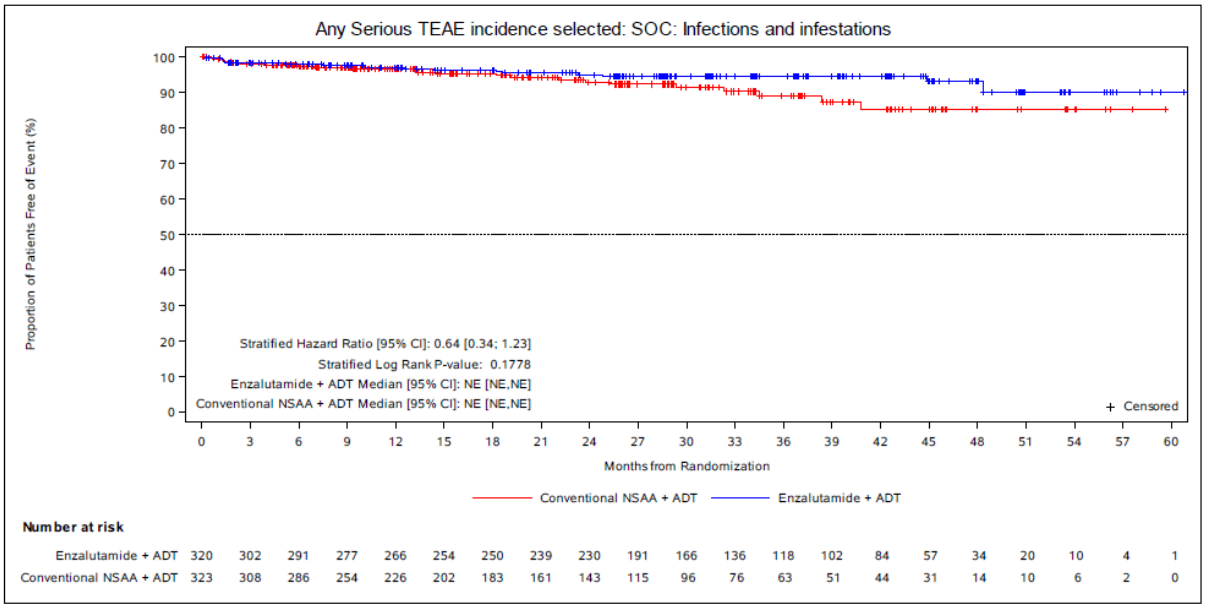


Abbildung 279: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (141)

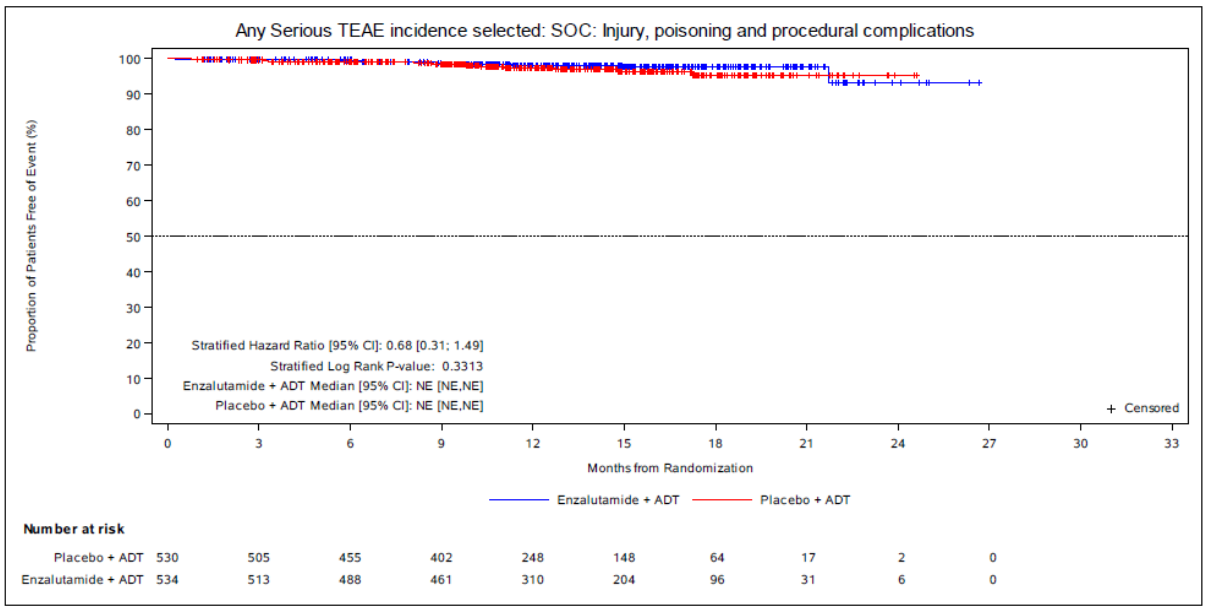


Abbildung 280: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

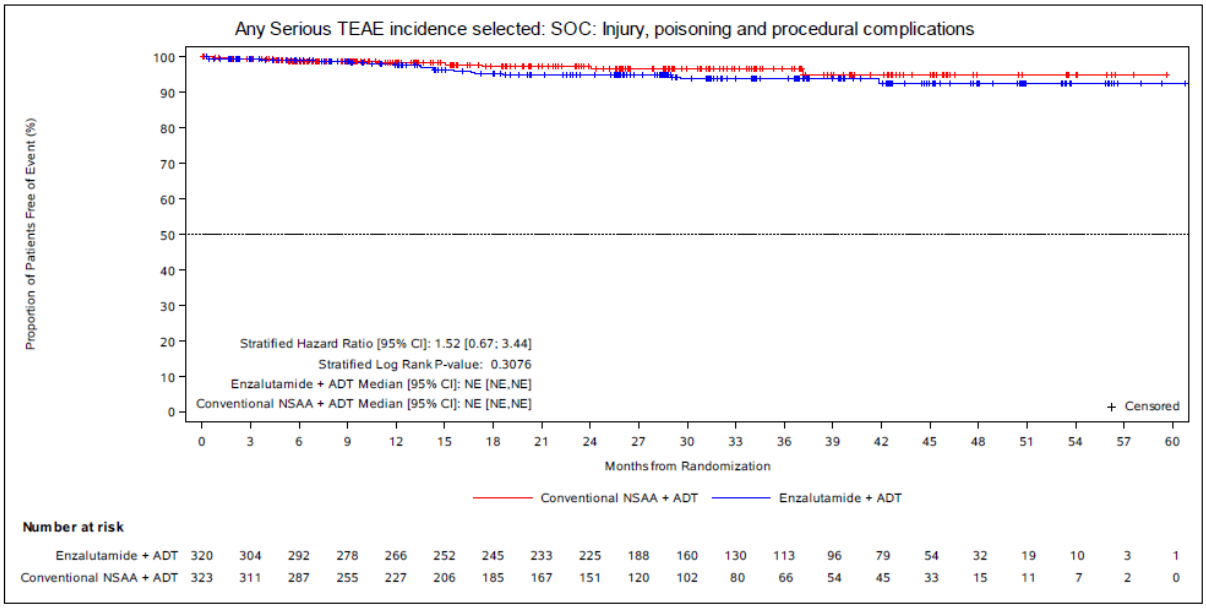


Abbildung 281: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (141)

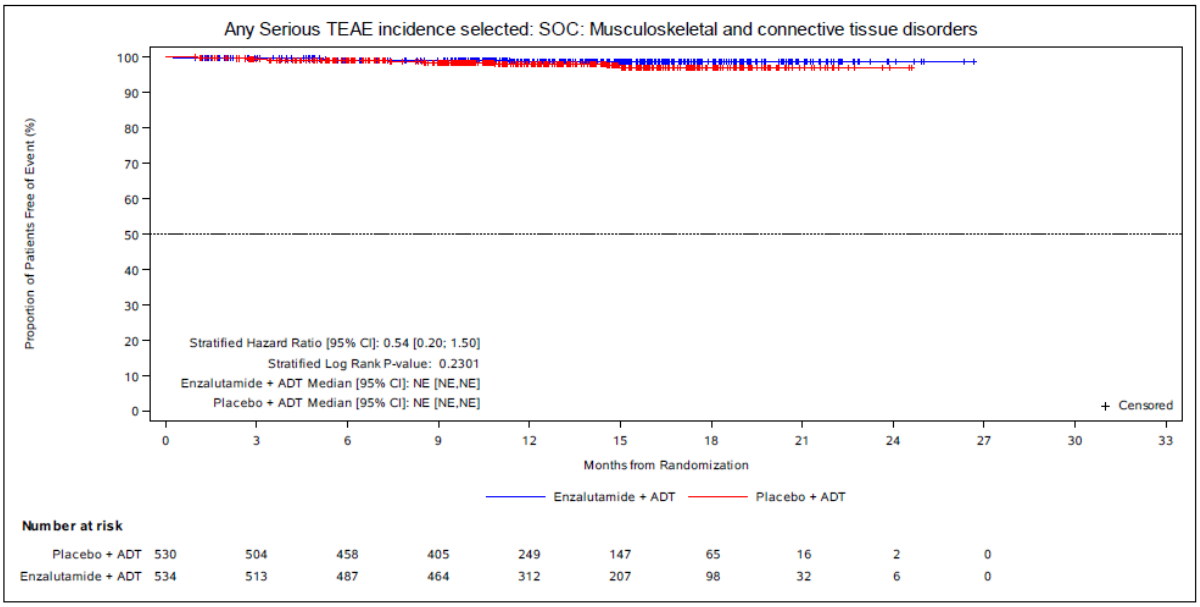


Abbildung 282: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

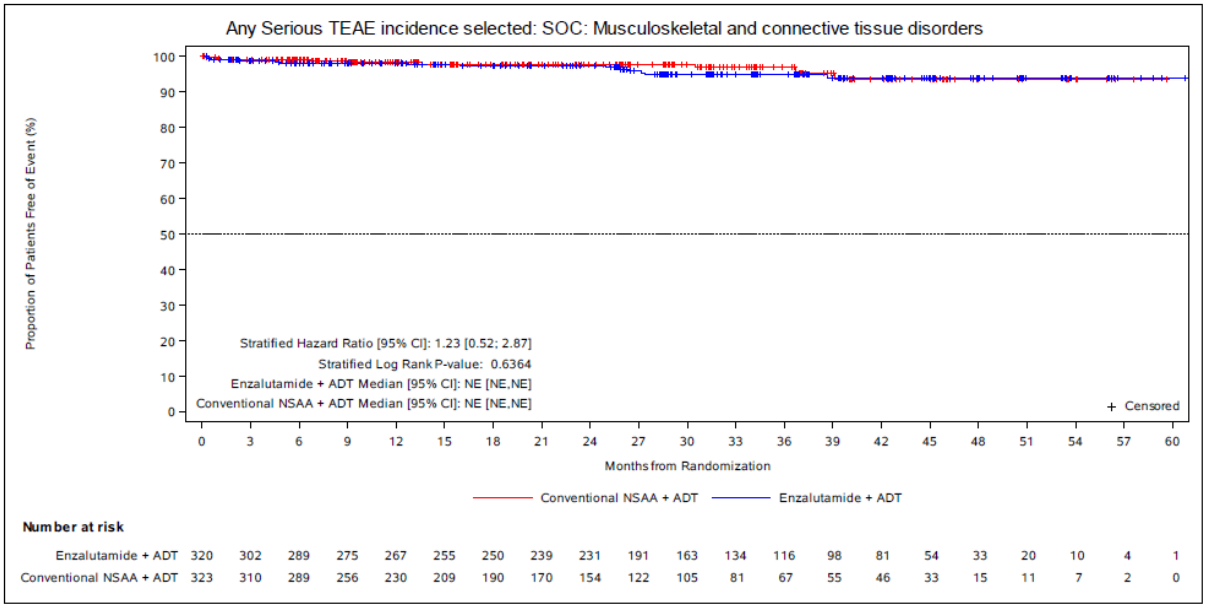


Abbildung 283: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (141)

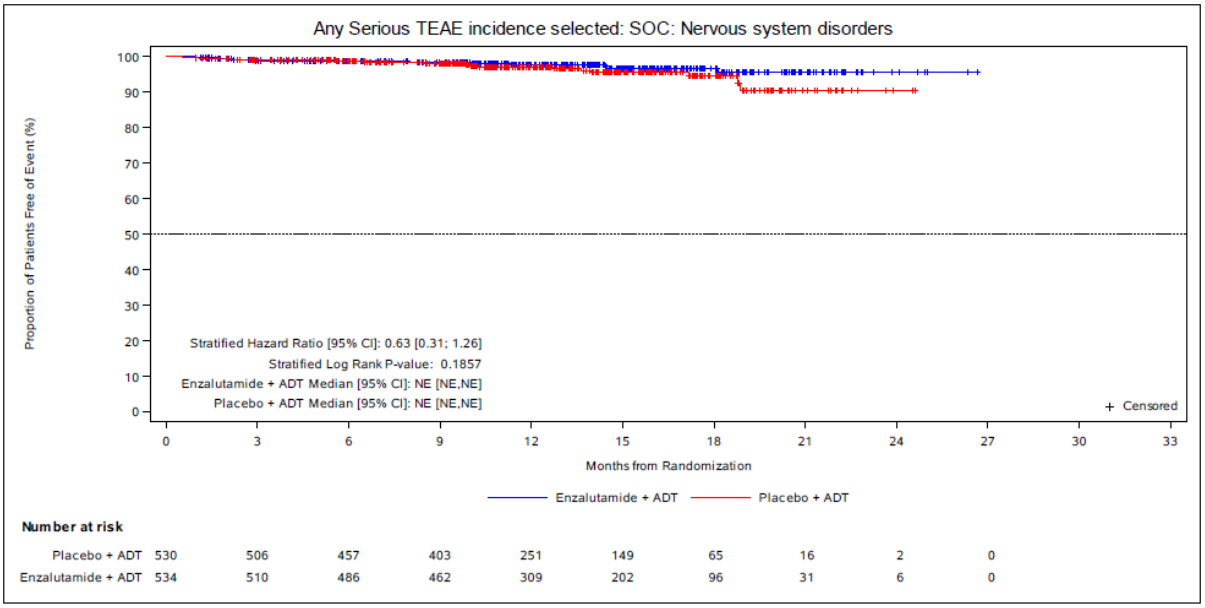


Abbildung 284: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (131)

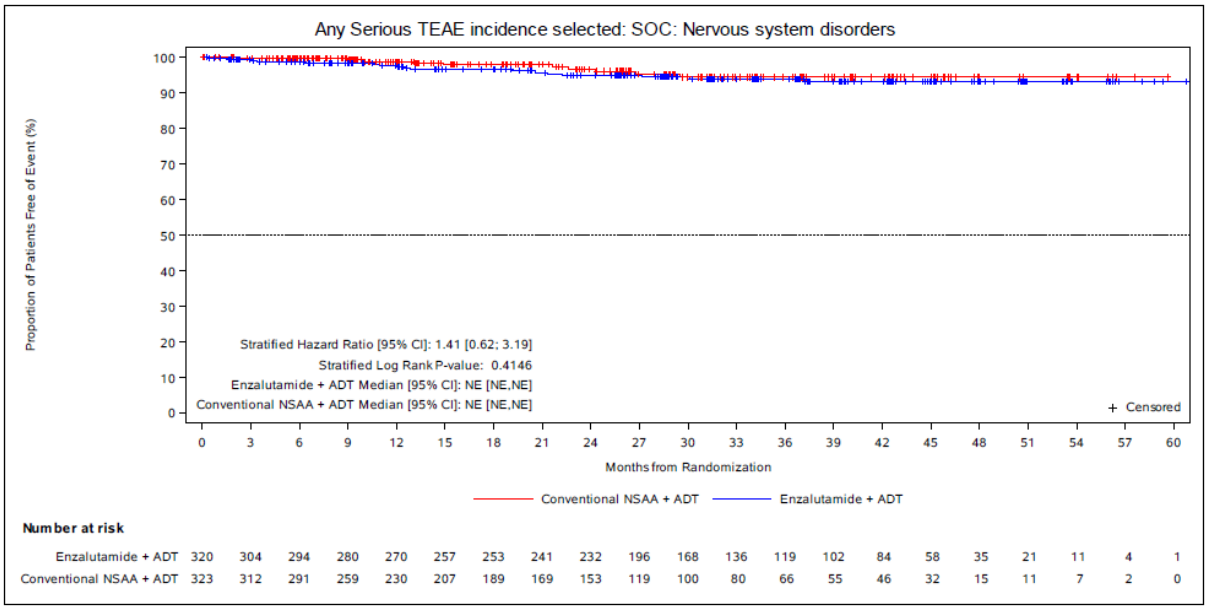


Abbildung 285: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (141)

Anhang 4-J: Im Studienbericht *a priori* definierte Subgruppenanalysen

Endpunkt: „Gesamtüberleben (OS)“

TABLE 2.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Overall Survival (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<70								
Enzalutamide + ADT	148	22 (14.9%)	126 (85.1%)	41.87 (0.70)	NE [NE; NE]	0.52 [0.29; 0.93]	0.0243	0.3665
Docetaxel + NSAA + ADT	110	25 (22.7%)	85 (77.3%)	34.06 (0.93)	NE [NE; NE]			
>=70								
Enzalutamide + ADT	161	28 (17.4%)	133 (82.6%)	42.48 (0.98)	NE [NE; NE]	0.74 [0.37; 1.48]	0.3942	0.3665
Docetaxel + NSAA + ADT	61	12 (19.7%)	49 (80.3%)	36.29 (1.03)	NE [39.82; NE]			
Gleason score at initial diagnosis								
<8								
Enzalutamide + ADT	104	6 (5.8%)	98 (94.2%)	38.73 (0.60)	NE [NE; NE]	0.65 [0.16; 2.70]	0.5552	0.9601
Docetaxel + NSAA + ADT	44	3 (6.8%)	41 (93.2%)	38.11 (0.54)	NE [38.70; NE]			
>=8								
Enzalutamide + ADT	167	31 (18.6%)	136 (81.4%)	40.67 (0.80)	NE [NE; NE]	0.64 [0.37; 1.09]	0.0947	0.9601
Docetaxel + NSAA + ADT	106	25 (23.6%)	81 (76.4%)	35.02 (0.92)	NE [39.82; NE]			
ECOG Performance Status Group at Baseline								
0								
Enzalutamide + ADT	221	24 (10.9%)	197 (89.1%)	38.21 (0.41)	NE [NE; NE]	0.48 [0.26; 0.85]	0.0110	0.2439
Docetaxel + NSAA + ADT	122	22 (18.0%)	100 (82.0%)	36.23 (0.78)	NE [NE; NE]			
1-2								
Enzalutamide + ADT	88	26 (29.5%)	62 (70.5%)	39.05 (1.57)	NE [45.17; NE]	0.84 [0.44; 1.59]	0.5860	0.2439
Docetaxel + NSAA + ADT	49	15 (30.6%)	34 (69.4%)	31.32 (1.39)	NE [34.79; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 1, 2021 at 11:24:40

TABLE 2.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Overall Survival (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Use of Antiresorptive Therapy								
Yes								
Enzalutamide + ADT	33	9 (27.3%)	24 (72.7%)	34.08 (1.64)	NE [38.87; NE]	2.29 [0.50; 10.63]	0.2748	0.0765
Docetaxel + NSAA + ADT	15	2 (13.3%)	13 (86.7%)	34.71 (1.28)	NE [35.65; NE]			
No								
Enzalutamide + ADT	276	41 (14.9%)	235 (85.1%)	43.57 (0.65)	NE [NE; NE]	0.52 [0.33; 0.82]	0.0042	0.0765
Docetaxel + NSAA + ADT	156	35 (22.4%)	121 (77.6%)	35.09 (0.78)	NE [39.82; NE]			
Adult Comorbidity Evaluation Score-27 Group								
0-1								
Enzalutamide + ADT	226	31 (13.7%)	195 (86.3%)	41.81 (0.61)	NE [NE; NE]	0.50 [0.30; 0.84]	0.0074	0.1446
Docetaxel + NSAA + ADT	130	28 (21.5%)	102 (78.5%)	35.11 (0.87)	NE [39.82; NE]			
2-3								
Enzalutamide + ADT	83	19 (22.9%)	64 (77.1%)	41.26 (1.45)	NE [47.80; NE]	1.00 [0.45; 2.22]	0.9976	0.1446
Docetaxel + NSAA + ADT	41	9 (22.0%)	32 (78.0%)	35.41 (1.21)	NE [38.70; NE]			
Prior local treatment group								
Yes								
Enzalutamide + ADT	157	18 (11.5%)	139 (88.5%)	37.64 (0.57)	NE [NE; NE]	0.86 [0.36; 2.07]	0.7350	0.6551
Docetaxel + NSAA + ADT	59	7 (11.9%)	52 (88.1%)	36.69 (0.89)	NE [NE; NE]			
No								
Enzalutamide + ADT	152	32 (21.1%)	120 (78.9%)	41.92 (0.99)	NE [NE; NE]	0.62 [0.37; 1.03]	0.0603	0.6551
Docetaxel + NSAA + ADT	112	30 (26.8%)	82 (73.2%)	34.21 (0.98)	NE [39.82; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 1, 2021 at 11:24:40

TABLE 2.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Overall Survival (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Visceral Metastases group								
Yes								
Enzalutamide + ADT	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	36.75 (2.79)	NE [32.92; NE]	1.32 [0.46; 3.77]	0.5981	0.1524
Docetaxel + NSAA + ADT	26	6 (23.1%)	20 (76.9%)	26.34 (1.06)	NE [NE; NE]			
No								
Enzalutamide + ADT	282	41 (14.5%)	241 (85.5%)	43.70 (0.63)	NE [NE; NE]	0.55 [0.34; 0.88]	0.0109	0.1524
Docetaxel + NSAA + ADT	145	31 (21.4%)	114 (78.6%)	35.45 (0.78)	NE [39.82; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	8 (13.1%)	53 (86.9%)	36.79 (1.05)	NE [39.20; NE]	0.34 [0.14; 0.82]	0.0116	0.1495
Docetaxel + NSAA + ADT	48	15 (31.3%)	33 (68.8%)	32.18 (1.44)	NE [37.98; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	34.27 (1.47)	NE [38.83; NE]	1.52 [0.47; 4.84]	0.4792	0.1495
Docetaxel + NSAA + ADT	24	4 (16.7%)	20 (83.3%)	33.04 (1.80)	NE [35.65; NE]			
Australia and New Zealand								
Enzalutamide + ADT	205	32 (15.6%)	173 (84.4%)	43.62 (0.74)	NE [NE; NE]	0.67 [0.37; 1.21]	0.1797	0.1495
Docetaxel + NSAA + ADT	99	18 (18.2%)	81 (81.8%)	36.17 (0.88)	NE [39.82; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 1, 2021 at 11:24:40

Endpunkt: „PSA progressionsfreies Überleben“

TABLE 2.3.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – PSA Progression Free Survival (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<70								
Enzalutamide + ADT	148	37 (25.0%)	111 (75.0%)	35.25 (0.95)	NE [NE; NE]	0.26 [0.17; 0.40]	<0.0001	0.5387
Docetaxel + NSAA + ADT	110	68 (61.8%)	42 (38.2%)	23.58 (1.33)	21.91 [16.43; 33.31]			
>=70								
Enzalutamide + ADT	161	44 (27.3%)	117 (72.7%)	30.34 (0.84)	NE [NE; NE]	0.33 [0.21; 0.51]	<0.0001	0.5387
Docetaxel + NSAA + ADT	61	38 (62.3%)	23 (37.7%)	22.43 (1.30)	22.34 [20.01; 33.08]			
Gleason score at initial diagnosis								
<8								
Enzalutamide + ADT	104	16 (15.4%)	88 (84.6%)	33.17 (0.78)	NE [NE; NE]	0.25 [0.13; 0.50]	<0.0001	0.8014
Docetaxel + NSAA + ADT	44	20 (45.5%)	24 (54.5%)	30.07 (1.77)	35.35 [22.34; 39.79]			
>=8								
Enzalutamide + ADT	167	49 (29.3%)	118 (70.7%)	33.78 (0.99)	NE [NE; NE]	0.31 [0.22; 0.46]	<0.0001	0.8014
Docetaxel + NSAA + ADT	106	68 (64.2%)	38 (35.8%)	21.56 (1.10)	22.00 [16.56; 24.31]			
ECOG Performance Status Group at Baseline								
0								
Enzalutamide + ADT	221	49 (22.2%)	172 (77.8%)	36.05 (0.73)	NE [NE; NE]	0.23 [0.16; 0.33]	<0.0001	0.0550
Docetaxel + NSAA + ADT	122	76 (62.3%)	46 (37.7%)	24.15 (1.20)	22.05 [16.56; 33.08]			
1-2								
Enzalutamide + ADT	88	32 (36.4%)	56 (63.6%)	26.18 (1.19)	NE [33.61; NE]	0.48 [0.29; 0.79]	0.0032	0.0550
Docetaxel + NSAA + ADT	49	30 (61.2%)	19 (38.8%)	21.17 (1.65)	22.34 [16.53; 33.08]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 1, 2021 at 11:24:44

TABLE 2.3.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – PSA Progression Free Survival (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Use of Antiresorptive Therapy								
Yes								
Enzalutamide + ADT	33	10 (30.3%)	23 (69.7%)	24.04 (1.55)	NE [28.94; NE]	0.29 [0.12; 0.68]	0.0026	0.8254
Docetaxel + NSAA + ADT	15	12 (80.0%)	3 (20.0%)	16.98 (1.48)	16.56 [11.04; 22.70]			
No								
Enzalutamide + ADT	276	71 (25.7%)	205 (74.3%)	34.84 (0.72)	NE [NE; NE]	0.29 [0.21; 0.40]	<0.0001	0.8254
Docetaxel + NSAA + ADT	156	94 (60.3%)	62 (39.7%)	24.20 (1.10)	22.28 [19.52; 33.08]			
Adult Comorbidity Evaluation Score-27 Group								
0-1								
Enzalutamide + ADT	226	56 (24.8%)	170 (75.2%)	35.16 (0.78)	NE [NE; NE]	0.27 [0.19; 0.38]	<0.0001	0.3629
Docetaxel + NSAA + ADT	130	79 (60.8%)	51 (39.2%)	22.19 (1.05)	21.91 [16.56; 28.58]			
2-3								
Enzalutamide + ADT	83	25 (30.1%)	58 (69.9%)	27.33 (1.08)	NE [NE; NE]	0.36 [0.21; 0.63]	0.0002	0.3629
Docetaxel + NSAA + ADT	41	27 (65.9%)	14 (34.1%)	25.03 (1.98)	22.34 [16.53; 34.07]			
Prior local treatment group								
Yes								
Enzalutamide + ADT	157	33 (21.0%)	124 (79.0%)	34.07 (0.83)	NE [NE; NE]	0.32 [0.19; 0.54]	<0.0001	0.7227
Docetaxel + NSAA + ADT	59	29 (49.2%)	30 (50.8%)	28.31 (1.69)	34.07 [22.34; NE]			
No								
Enzalutamide + ADT	152	48 (31.6%)	104 (68.4%)	33.21 (1.05)	NE [NE; NE]	0.30 [0.21; 0.44]	<0.0001	0.7227
Docetaxel + NSAA + ADT	112	77 (68.8%)	35 (31.3%)	19.94 (1.03)	18.51 [14.85; 22.14]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 1, 2021 at 11:24:44

TABLE 2.3.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – PSA Progression Free Survival (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Visceral Metastases group								
Yes								
Enzalutamide + ADT	27	11 (40.7%)	16 (59.3%)	25.21 (2.41)	NE [15.77; NE]	0.62 [0.28; 1.39]	0.2431	0.0334
Docetaxel + NSAA + ADT	26	14 (53.8%)	12 (46.2%)	24.17 (2.25)	33.08 [17.74; NE]			
No								
Enzalutamide + ADT	282	70 (24.8%)	212 (75.2%)	35.08 (0.70)	NE [NE; NE]	0.26 [0.19; 0.36]	<0.0001	0.0334
Docetaxel + NSAA + ADT	145	92 (63.4%)	53 (36.6%)	23.51 (1.12)	21.91 [16.56; 24.31]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	19 (31.1%)	42 (68.9%)	30.24 (1.38)	NE [36.11; NE]	0.24 [0.14; 0.43]	<0.0001	0.5493
Docetaxel + NSAA + ADT	48	36 (75.0%)	12 (25.0%)	18.96 (1.71)	17.03 [11.07; 22.24]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	14 (32.6%)	29 (67.4%)	25.15 (1.21)	NE [28.94; NE]	0.42 [0.20; 0.88]	0.0174	0.5493
Docetaxel + NSAA + ADT	24	15 (62.5%)	9 (37.5%)	22.10 (2.29)	21.72 [11.07; NE]			
Australia and New Zealand								
Enzalutamide + ADT	205	48 (23.4%)	157 (76.6%)	35.31 (0.83)	NE [NE; NE]	0.30 [0.20; 0.45]	<0.0001	0.5493
Docetaxel + NSAA + ADT	99	55 (55.6%)	44 (44.4%)	25.85 (1.35)	24.57 [20.80; 33.38]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 1, 2021 at 11:24:44

Anhang 4-K: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ENZAMET

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	32 (15.0%)	181 (85.0%)	41.48 (0.65)	NE [NE; NE]	0.55 [0.34; 0.90]	0.0161	0.4063
Docetaxel + NSAA + ADT	149	33 (22.1%)	116 (77.9%)	35.21 (0.79)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	18 (18.8%)	78 (81.3%)	42.28 (1.27)	NE [47.80; NE]	0.86 [0.29; 2.57]	0.7883	0.4063
Docetaxel + NSAA + ADT	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	34.03 (1.52)	NE [36.40; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	8 (13.1%)	53 (86.9%)	36.79 (1.05)	NE [39.20; NE]	0.34 [0.14; 0.82]	0.0116	0.1495
Docetaxel + NSAA + ADT	48	15 (31.3%)	33 (68.8%)	32.18 (1.44)	NE [37.98; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	10 (23.3%)	33 (76.7%)	34.27 (1.47)	NE [38.83; NE]	1.52 [0.47; 4.84]	0.4792	0.1495
Docetaxel + NSAA + ADT	24	4 (16.7%)	20 (83.3%)	33.04 (1.80)	NE [35.65; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	32 (15.6%)	173 (84.4%)	43.62 (0.74)	NE [NE; NE]	0.67 [0.37; 1.21]	0.1797	0.1495
Docetaxel + NSAA + ADT	99	18 (18.2%)	81 (81.8%)	36.17 (0.88)	NE [39.82; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	15 (7.7%)	180 (92.3%)	38.70 (0.39)	NE [NE; NE]	0.30 [0.12; 0.71]	0.0041	0.0157
Docetaxel + NSAA + ADT	45	8 (17.8%)	37 (82.2%)	36.12 (1.09)	NE [37.98; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	35 (30.7%)	79 (69.3%)	39.11 (1.32)	NE [47.80; NE]	1.20 [0.73; 1.97]	0.4744	0.0157
Docetaxel + NSAA + ADT	126	29 (23.0%)	97 (77.0%)	34.84 (0.89)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.

(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.

(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.

(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.

(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.

ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.

Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019

[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 7, 2020 at 16:50:09

Anhang 4-L: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	33 (15.5%)	180 (84.5%)	37.84 (0.69)	NE [NE; NE]	0.36 [0.23; 0.56]	<0.0001	0.4573
Docetaxel + NSAA + ADT	149	51 (34.2%)	98 (65.8%)	31.10 (1.05)	NE [39.79; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	13 (13.5%)	83 (86.5%)	43.06 (1.17)	NE [47.15; NE]	0.51 [0.18; 1.45]	0.1993	0.4573
Docetaxel + NSAA + ADT	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	21.07 (0.98)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	11 (18.0%)	50 (82.0%)	32.37 (1.25)	NE [NE; NE]	0.51 [0.23; 1.11]	0.0816	0.1690
Docetaxel + NSAA + ADT	48	15 (31.3%)	33 (68.8%)	28.67 (1.63)	NE [35.35; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	7 (16.3%)	36 (83.7%)	28.23 (1.02)	NE [NE; NE]	0.85 [0.27; 2.68]	0.7799	0.1690
Docetaxel + NSAA + ADT	24	5 (20.8%)	19 (79.2%)	20.72 (0.75)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	28 (13.7%)	177 (86.3%)	43.05 (0.77)	NE [NE; NE]	0.28 [0.17; 0.46]	<0.0001	0.1690
Docetaxel + NSAA + ADT	99	36 (36.4%)	63 (63.6%)	30.84 (1.28)	NE [35.84; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	19 (9.7%)	176 (90.3%)	39.72 (0.51)	NE [NE; NE]	0.24 [0.12; 0.49]	<0.0001	0.0392
Docetaxel + NSAA + ADT	45	14 (31.1%)	31 (68.9%)	32.66 (1.82)	39.79 [39.79; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	27 (23.7%)	87 (76.3%)	39.02 (1.45)	NE [NE; NE]	0.64 [0.39; 1.04]	0.0670	0.0392
Docetaxel + NSAA + ADT	126	42 (33.3%)	84 (66.7%)	28.77 (0.98)	NE [35.84; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.

(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.

(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.

(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.

(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.

ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.

Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019

[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 24, 2020 at 23:19:20

Anhang 4-M: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – Studie ENZAMET

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	49 (23.0%)	164 (77.0%)	36.68 (0.81)	NE [NE; NE]	0.27 [0.19; 0.39]	<0.0001	0.5415
Docetaxel + NSAA + ADT	149	87 (58.4%)	62 (41.6%)	25.30 (1.14)	23.23 [19.55; 34.14]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	25 (26.0%)	71 (74.0%)	28.89 (0.86)	NE [NE; NE]	0.34 [0.17; 0.66]	0.0010	0.5415
Docetaxel + NSAA + ADT	22	13 (59.1%)	9 (40.9%)	20.61 (1.43)	23.28 [17.74; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	16 (26.2%)	45 (73.8%)	35.26 (1.65)	NE [42.09; NE]	0.22 [0.12; 0.42]	<0.0001	0.2396
Docetaxel + NSAA + ADT	48	34 (70.8%)	14 (29.2%)	20.17 (1.73)	17.64 [12.62; 23.92]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	13 (30.2%)	30 (69.8%)	26.62 (1.27)	NE [30.95; NE]	0.52 [0.24; 1.15]	0.1016	0.2396
Docetaxel + NSAA + ADT	24	12 (50.0%)	12 (50.0%)	19.69 (1.49)	25.30 [14.06; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	45 (22.0%)	160 (78.0%)	37.04 (0.80)	NE [NE; NE]	0.28 [0.19; 0.42]	<0.0001	0.2396
Docetaxel + NSAA + ADT	99	54 (54.5%)	45 (45.5%)	27.11 (1.35)	28.75 [22.44; 35.88]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	29 (14.9%)	166 (85.1%)	38.49 (0.62)	NE [NE; NE]	0.21 [0.12; 0.37]	<0.0001	0.0267
Docetaxel + NSAA + ADT	45	22 (48.9%)	23 (51.1%)	29.23 (1.94)	33.61 [22.44; 40.61]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	45 (39.5%)	69 (60.5%)	31.75 (1.38)	NE [42.09; NE]	0.50 [0.35; 0.73]	0.0002	0.0267
Docetaxel + NSAA + ADT	126	78 (61.9%)	48 (38.1%)	22.77 (1.08)	22.60 [17.74; 28.29]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 24, 2020 at 23:19:24

Anhang 4-N: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET

TABLE 2.1.4: Time to First Event Analysis – Symptomatic Progression-Free Survival Composite Endpoint (Months) by Subgroups - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<70								
Enzalutamide + ADT	148	22 (14.9%)	126 (85.1%)	37.95 (0.83)	NE [NE; NE]	0.39 [0.22; 0.69]	0.0007	0.9076
Docetaxel + NSAA + ADT	110	29 (26.4%)	81 (73.6%)	27.11 (1.04)	NE [NE; NE]			
>=70								
Enzalutamide + ADT	161	25 (15.5%)	136 (84.5%)	37.63 (0.88)	NE [NE; NE]	0.40 [0.22; 0.75]	0.0028	0.9076
Docetaxel + NSAA + ADT	61	18 (29.5%)	43 (70.5%)	28.87 (1.46)	NE [33.61; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	8 (13.1%)	53 (86.9%)	38.41 (1.43)	NE [42.09; NE]	0.20 [0.08; 0.49]	0.0001	0.2147
Docetaxel + NSAA + ADT	48	18 (37.5%)	30 (62.5%)	24.49 (1.79)	33.61 [17.74; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	9 (20.9%)	34 (79.1%)	26.79 (0.92)	NE [NE; NE]	0.67 [0.24; 1.90]	0.4548	0.2147
Docetaxel + NSAA + ADT	24	6 (25.0%)	18 (75.0%)	19.31 (1.26)	NE [22.08; NE]			
Australia and New Zealand								
Enzalutamide + ADT	205	30 (14.6%)	175 (85.4%)	37.85 (0.72)	NE [NE; NE]	0.46 [0.27; 0.81]	0.0053	0.2147
Docetaxel + NSAA + ADT	99	23 (23.2%)	76 (76.8%)	30.05 (1.09)	NE [35.65; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	15 (7.7%)	180 (92.3%)	39.99 (0.51)	NE [NE; NE]	0.25 [0.11; 0.55]	0.0003	0.0340
Docetaxel + NSAA + ADT	45	10 (22.2%)	35 (77.8%)	29.47 (1.32)	NE [33.61; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	32 (28.1%)	82 (71.9%)	33.83 (1.32)	NE [NE; NE]	0.75 [0.47; 1.22]	0.2469	0.0340
Docetaxel + NSAA + ADT	126	37 (29.4%)	89 (70.6%)	27.90 (1.11)	NE [33.38; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 1, 2021 at 11:24:29

Anhang 4-O: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „PSA progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	55 (25.8%)	158 (74.2%)	34.70 (0.84)	NE [NE; NE]	0.28 [0.20; 0.40]	<0.0001	0.6673
Docetaxel + NSAA + ADT	149	92 (61.7%)	57 (38.3%)	23.68 (1.12)	22.05 [16.56; 33.08]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	26 (27.1%)	70 (72.9%)	28.46 (0.90)	NE [NE; NE]	0.33 [0.17; 0.63]	0.0005	0.6673
Docetaxel + NSAA + ADT	22	14 (63.6%)	8 (36.4%)	19.65 (1.37)	22.34 [16.53; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	19 (31.1%)	42 (68.9%)	30.24 (1.38)	NE [36.11; NE]	0.24 [0.14; 0.43]	<0.0001	0.5493
Docetaxel + NSAA + ADT	48	36 (75.0%)	12 (25.0%)	18.96 (1.71)	17.03 [11.07; 22.24]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	14 (32.6%)	29 (67.4%)	25.15 (1.21)	NE [28.94; NE]	0.42 [0.20; 0.88]	0.0174	0.5493
Docetaxel + NSAA + ADT	24	15 (62.5%)	9 (37.5%)	22.10 (2.29)	21.72 [11.07; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	48 (23.4%)	157 (76.6%)	35.31 (0.83)	NE [NE; NE]	0.30 [0.20; 0.45]	<0.0001	0.5493
Docetaxel + NSAA + ADT	99	55 (55.6%)	44 (44.4%)	25.85 (1.35)	24.57 [20.80; 33.38]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	32 (16.4%)	163 (83.6%)	37.52 (0.67)	NE [NE; NE]	0.22 [0.13; 0.39]	<0.0001	0.0285
Docetaxel + NSAA + ADT	45	23 (51.1%)	22 (48.9%)	27.88 (1.94)	34.07 [21.91; 39.79]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	49 (43.0%)	65 (57.0%)	28.34 (1.27)	NE [32.92; NE]	0.51 [0.36; 0.73]	0.0002	0.0285
Docetaxel + NSAA + ADT	126	83 (65.9%)	43 (34.1%)	21.32 (1.05)	20.71 [15.80; 22.87]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.

(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.

(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.

(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.

(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.

ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.

Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019

[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 24, 2020 at 23:19:22

Anhang 4-P: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	152 (71.4%)	61 (28.6%)	6.22 (0.47)	2.96 [2.79; 5.29]	2.21 [1.66; 2.93]	<0.0001	0.0091
Docetaxel + NSAA + ADT	149	73 (49.0%)	76 (51.0%)	12.78 (0.92)	8.31 [5.78; 11.47]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	56 (58.3%)	40 (41.7%)	12.85 (1.82)	5.39 [2.79; 5.65]	0.89 [0.50; 1.60]	0.6961	0.0091
Docetaxel + NSAA + ADT	22	15 (68.2%)	7 (31.8%)	6.99 (1.09)	8.25 [1.84; 8.48]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	38 (62.3%)	23 (37.7%)	7.33 (0.88)	5.29 [2.79; 5.78]	1.93 [1.14; 3.27]	0.0128	0.9814
Docetaxel + NSAA + ADT	48	23 (47.9%)	25 (52.1%)	13.57 (1.54)	8.44 [8.11; 25.03]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	26 (60.5%)	17 (39.5%)	9.88 (1.69)	5.42 [2.79; 8.54]	1.64 [0.80; 3.35]	0.1690	0.9814
Docetaxel + NSAA + ADT	24	11 (45.8%)	13 (54.2%)	10.15 (1.45)	10.05 [4.01; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	144 (70.2%)	61 (29.8%)	8.60 (0.97)	2.89 [2.79; 3.71]	1.79 [1.30; 2.46]	0.0003	0.9814
Docetaxel + NSAA + ADT	99	54 (54.5%)	45 (45.5%)	7.79 (0.56)	5.75 [5.52; 8.48]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	142 (72.8%)	53 (27.2%)	5.33 (0.44)	2.83 [2.79; 3.06]	1.88 [1.25; 2.83]	0.0019	0.2431
Docetaxel + NSAA + ADT	45	29 (64.4%)	16 (35.6%)	7.38 (0.72)	5.62 [5.45; 10.87]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	66 (57.9%)	48 (42.1%)	14.96 (1.69)	5.55 [3.02; 8.34]	1.35 [0.95; 1.93]	0.0947	0.2431
Docetaxel + NSAA + ADT	126	59 (46.8%)	67 (53.2%)	13.00 (1.03)	8.44 [6.24; 14.00]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.

(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.

(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with >1 favoring the Enzalutamide + ADT group.

(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.

(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.

ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.

Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019

[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 24, 2020 at 23:19:22

Anhang 4-Q: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Studie ENZAMET

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	43 (20.2%)	170 (79.8%)	38.57 (0.83)	NE [NE; NE]	0.24 [0.16; 0.35]	<0.0001	0.3924
Docetaxel + NSAA + ADT	149	84 (56.4%)	65 (43.6%)	26.64 (1.27)	25.76 [19.78; 35.91]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	20 (20.8%)	76 (79.2%)	38.62 (1.41)	NE [NE; NE]	0.35 [0.17; 0.74]	0.0041	0.3924
Docetaxel + NSAA + ADT	22	11 (50.0%)	11 (50.0%)	24.42 (1.96)	31.15 [20.73; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	12 (19.7%)	49 (80.3%)	33.55 (1.18)	NE [NE; NE]	0.19 [0.10; 0.37]	<0.0001	0.3829
Docetaxel + NSAA + ADT	48	31 (64.6%)	17 (35.4%)	21.67 (1.81)	20.47 [12.78; 31.77]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	11 (25.6%)	32 (74.4%)	27.23 (1.52)	NE [31.97; NE]	0.40 [0.18; 0.90]	0.0227	0.3829
Docetaxel + NSAA + ADT	24	13 (54.2%)	11 (45.8%)	25.48 (2.86)	25.30 [14.06; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	40 (19.5%)	165 (80.5%)	39.43 (0.87)	NE [NE; NE]	0.27 [0.17; 0.41]	<0.0001	0.3829
Docetaxel + NSAA + ADT	99	51 (51.5%)	48 (48.5%)	28.89 (1.53)	34.17 [22.70; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	23 (11.8%)	172 (88.2%)	41.77 (0.71)	NE [NE; NE]	0.20 [0.11; 0.37]	<0.0001	0.0406
Docetaxel + NSAA + ADT	45	19 (42.2%)	26 (57.8%)	32.08 (2.23)	43.79 [22.31; 43.79]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	40 (35.1%)	74 (64.9%)	33.75 (1.42)	NE [44.19; NE]	0.45 [0.31; 0.66]	<0.0001	0.0406
Docetaxel + NSAA + ADT	126	76 (60.3%)	50 (39.7%)	23.95 (1.16)	23.23 [18.76; 34.17]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.

(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.

(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.

(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.

(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.

ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.

Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019

[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 24, 2020 at 23:19:21

“Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich Todesfälle)“

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	49 (23.0%)	164 (77.0%)	37.80 (0.87)	NE [NE; NE]	0.26 [0.18; 0.38]	<0.0001	0.0865
Docetaxel + NSAA + ADT	149	87 (58.4%)	62 (41.6%)	26.21 (1.27)	24.05 [19.58; 34.27]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	30 (31.3%)	66 (68.8%)	36.13 (1.49)	NE [45.04; NE]	0.52 [0.26; 1.05]	0.0634	0.0865
Docetaxel + NSAA + ADT	22	11 (50.0%)	11 (50.0%)	24.42 (1.96)	31.15 [20.73; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	15 (24.6%)	46 (75.4%)	34.03 (1.39)	NE [39.23; NE]	0.21 [0.11; 0.40]	<0.0001	0.1937
Docetaxel + NSAA + ADT	48	33 (68.8%)	15 (31.3%)	21.10 (1.78)	19.19 [11.76; 31.15]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	15 (34.9%)	28 (65.1%)	26.33 (1.50)	NE [30.23; NE]	0.55 [0.26; 1.16]	0.1110	0.1937
Docetaxel + NSAA + ADT	24	13 (54.2%)	11 (45.8%)	25.48 (2.86)	25.30 [14.06; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	49 (23.9%)	156 (76.1%)	38.30 (0.92)	NE [NE; NE]	0.32 [0.22; 0.48]	<0.0001	0.1937
Docetaxel + NSAA + ADT	99	52 (52.5%)	47 (47.5%)	28.61 (1.53)	34.17 [22.70; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	31 (15.9%)	164 (84.1%)	40.74 (0.79)	NE [NE; NE]	0.23 [0.13; 0.41]	<0.0001	0.0313
Docetaxel + NSAA + ADT	45	21 (46.7%)	24 (53.3%)	31.08 (2.24)	43.79 [22.31; 43.79]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	48 (42.1%)	66 (57.9%)	32.12 (1.44)	NE [32.95; NE]	0.54 [0.37; 0.77]	0.0007	0.0313
Docetaxel + NSAA + ADT	126	77 (61.1%)	49 (38.9%)	23.77 (1.16)	23.01 [17.87; 34.17]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.

(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.

(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.

(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.

(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.

ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.

Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019

[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 24, 2020 at 23:19:21

Anhang 4-R: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Studie ENZAMET

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	28 (13.1%)	185 (86.9%)	48.25 (0.91)	NE [NE; NE]	0.49 [0.29; 0.82]	0.0053	0.9831
Docetaxel + NSAA + ADT	149	33 (22.1%)	116 (77.9%)	30.45 (0.70)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	8 (8.3%)	88 (91.7%)	45.60 (1.08)	NE [48.33; NE]	12352943 [0.00; NE]	0.2186	0.9831
Docetaxel + NSAA + ADT	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	4 (6.6%)	57 (93.4%)	30.71 (0.66)	NE [NE; NE]	0.19 [0.06; 0.58]	0.0012	0.0749
Docetaxel + NSAA + ADT	48	14 (29.2%)	34 (70.8%)	25.82 (1.25)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	5 (11.6%)	38 (88.4%)	27.03 (0.91)	NE [NE; NE]	1.48 [0.29; 7.64]	0.6355	0.0749
Docetaxel + NSAA + ADT	24	2 (8.3%)	22 (91.7%)	26.04 (0.47)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	27 (13.2%)	178 (86.8%)	48.39 (0.91)	NE [NE; NE]	0.60 [0.32; 1.11]	0.1016	0.0749
Docetaxel + NSAA + ADT	99	17 (17.2%)	82 (82.8%)	31.62 (0.75)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	9 (4.6%)	186 (95.4%)	47.26 (0.40)	NE [NE; NE]	0.19 [0.07; 0.54]	0.0005	0.0134
Docetaxel + NSAA + ADT	45	7 (15.6%)	38 (84.4%)	32.19 (0.87)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	27 (23.7%)	87 (76.3%)	43.60 (1.69)	NE [53.16; NE]	1.09 [0.63; 1.88]	0.7487	0.0134
Docetaxel + NSAA + ADT	126	26 (20.6%)	100 (79.4%)	30.40 (0.79)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.

(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.

(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.

(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.

(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.

ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.

Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019

[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 24, 2020 at 23:19:21

"Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (einschließlich Todesfälle)"

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	38 (17.8%)	175 (82.2%)	46.56 (1.01)	NE [NE; NE]	0.48 [0.31; 0.74]	0.0008	0.1781
Docetaxel + NSAA + ADT	149	45 (30.2%)	104 (69.8%)	31.52 (0.90)	NE [38.01; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	23 (24.0%)	73 (76.0%)	41.06 (1.43)	NE [48.33; NE]	0.86 [0.32; 2.30]	0.7642	0.1781
Docetaxel + NSAA + ADT	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	33.50 (1.55)	NE [36.44; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	9 (14.8%)	52 (85.2%)	36.21 (1.19)	NE [39.23; NE]	0.29 [0.13; 0.64]	0.0012	0.1198
Docetaxel + NSAA + ADT	48	19 (39.6%)	29 (60.4%)	29.28 (1.78)	NE [25.49; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	11 (25.6%)	32 (74.4%)	36.67 (2.01)	NE [43.50; NE]	1.11 [0.41; 3.01]	0.8341	0.1198
Docetaxel + NSAA + ADT	24	6 (25.0%)	18 (75.0%)	31.87 (1.85)	NE [35.68; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	41 (20.0%)	164 (80.0%)	46.10 (1.04)	NE [NE; NE]	0.62 [0.37; 1.03]	0.0601	0.1198
Docetaxel + NSAA + ADT	99	25 (25.3%)	74 (74.7%)	31.76 (0.94)	NE [36.44; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	22 (11.3%)	173 (88.7%)	45.38 (0.64)	NE [NE; NE]	0.33 [0.15; 0.72]	0.0034	0.0533
Docetaxel + NSAA + ADT	45	10 (22.2%)	35 (77.8%)	34.28 (1.28)	NE [38.01; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	39 (34.2%)	75 (65.8%)	40.04 (1.79)	NE [53.16; NE]	1.01 [0.65; 1.58]	0.9583	0.0533
Docetaxel + NSAA + ADT	126	40 (31.7%)	86 (68.3%)	30.09 (0.95)	NE [36.44; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.

(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.

(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.

(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.

(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.

ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.

Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019

[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, February 24, 2020 at 23:19:22

Anhang 4-S: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – Studie ENZAMET

TABLE 5.3.7.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Fatigue (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	171 (80.3%)	42 (19.7%)	7.60 (0.85)	2.79 [2.73; 2.86]	1.00 [0.79; 1.28]	0.9766	0.4146
Docetaxel + NSAA + ADT	149	119 (79.9%)	30 (20.1%)	5.76 (0.63)	2.86 [2.79; 3.02]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	83 (86.5%)	13 (13.5%)	5.35 (0.80)	1.54 [0.99; 2.83]	1.24 [0.72; 2.13]	0.4326	0.4146
Docetaxel + NSAA + ADT	22	17 (77.3%)	5 (22.7%)	6.36 (1.51)	3.04 [2.53; 5.78]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	48 (78.7%)	13 (21.3%)	5.29 (0.87)	2.76 [1.15; 2.92]	1.01 [0.65; 1.56]	0.9816	0.2926
Docetaxel + NSAA + ADT	48	38 (79.2%)	10 (20.8%)	5.03 (0.89)	2.83 [2.50; 3.12]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	38 (88.4%)	5 (11.6%)	7.17 (1.58)	2.99 [1.15; 5.72]	0.67 [0.37; 1.19]	0.1666	0.2926
Docetaxel + NSAA + ADT	24	19 (79.2%)	5 (20.8%)	3.12 (0.41)	2.79 [1.38; 5.32]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	168 (82.0%)	37 (18.0%)	6.54 (0.72)	2.76 [1.15; 2.79]	1.19 [0.91; 1.57]	0.2096	0.2926
Docetaxel + NSAA + ADT	99	79 (79.8%)	20 (20.2%)	6.41 (0.81)	2.99 [2.79; 4.99]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	159 (81.5%)	36 (18.5%)	7.09 (0.83)	2.79 [2.63; 2.83]	1.46 [0.98; 2.17]	0.0620	0.0847
Docetaxel + NSAA + ADT	45	30 (66.7%)	15 (33.3%)	5.55 (0.81)	3.02 [2.83; 5.29]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	95 (83.3%)	19 (16.7%)	5.60 (0.68)	2.79 [1.15; 2.89]	0.94 [0.71; 1.25]	0.6673	0.0847
Docetaxel + NSAA + ADT	126	106 (84.1%)	20 (15.9%)	5.07 (0.57)	2.83 [2.73; 3.06]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:42

TABLE 5.3.7.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	20.47 (18.70)	NE (NE) / 11.14 (0.89)	136	18.71 (18.87)	NE (NE) / 7.25 (1.12)	3.89 [1.08, 6.70], 0.007	0.30 [0.08, 0.53]
Day 29	180	20.14 (18.47)	24.78 / 5.36 (1.24)	119	19.26 (18.93)	22.74 / 4.09 (1.50)	1.26 [-2.56, 5.09], 0.518	0.08 [-0.16, 0.31]
Week 12	180	20.50 (18.84)	31.02 / 11.13 (1.25)	126	17.32 (16.89)	30.82 / 13.38 (1.48)	-2.25 [-6.05, 1.55], 0.245	-0.13 [-0.36, 0.09]
Week 24	173	20.43 (18.84)	31.50 / 12.04 (1.26)	123	17.89 (17.86)	34.82 / 16.88 (1.49)	-4.83 [-8.67, -1.00], 0.014	-0.29 [-0.52, -0.06]
Week 36	169	19.53 (18.57)	31.23 / 12.30 (1.27)	115	17.20 (15.87)	25.22 / 7.70 (1.53)	4.60 [0.70, 8.50], 0.021	0.28 [0.04, 0.52]
Week 48	156	18.54 (17.45)	29.59 / 11.90 (1.30)	104	16.40 (15.49)	24.09 / 6.58 (1.58)	5.32 [1.30, 9.35], 0.010	0.33 [0.08, 0.58]
Week 60	155	19.00 (17.73)	29.32 / 11.00 (1.31)	95	17.13 (16.28)	24.33 / 6.54 (1.63)	4.47 [0.36, 8.57], 0.033	0.28 [0.02, 0.53]
Week 72	146	18.24 (17.29)	27.55 / 10.46 (1.33)	81	15.45 (15.49)	27.09 / 10.23 (1.73)	0.23 [-4.05, 4.51], 0.916	0.01 [-0.26, 0.29]
Week 84	142	17.90 (17.34)	28.01 / 11.38 (1.34)	73	16.59 (15.17)	25.72 / 9.11 (1.80)	2.28 [-2.12, 6.67], 0.310	0.15 [-0.14, 0.43]
Week 96	132	17.58 (16.92)	28.91 / 11.92 (1.38)	71	15.81 (15.45)	22.54 / 6.36 (1.82)	5.56 [1.09, 10.03], 0.015	0.36 [0.07, 0.65]
Week 108	110	17.88 (16.22)	31.06 / 13.37 (1.47)	56	15.28 (15.51)	20.63 / 5.51 (1.99)	7.86 [3.01, 12.70], 0.001	0.52 [0.19, 0.85]
Week 120	101	17.27 (17.95)	28.71 / 12.03 (1.51)	38	17.54 (16.67)	21.64 / 6.25 (2.32)	5.78 [0.35, 11.20], 0.037	0.40 [0.02, 0.77]
Week 132	86	18.81 (18.17)	27.13 / 9.28 (1.61)	34	16.01 (15.76)	19.93 / 4.69 (2.43)	4.59 [-1.13, 10.30], 0.116	0.32 [-0.08, 0.72]
Week 144	70	19.72 (19.45)	32.86 / 13.60 (1.74)	24	13.89 (14.38)	13.89 / 0.69 (2.83)	12.91 [6.37, 19.45], <.001	0.91 [0.43, 1.39]
Week 156	64	19.15 (20.18)	28.56 / 10.22 (1.80)	17	9.80 (11.71)	16.34 / 3.57 (3.35)	6.66 [-0.82, 14.14], 0.081	0.47 [-0.07, 1.01]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:42

TABLE 5.3.7.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Age Group (Years): >= 7

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	21.53 (20.53)	NE (NE) 12.42 (1.38)	18	17.28 (17.14)	NE (NE) 10.55 (3.04)	1.86 [-4.77, 8.50], 0.579	0.14 [-0.37, 0.65]
Day 29	82	21.08 (20.80)	30.08 9.01 (1.96)	17	16.99 (17.62)	19.61 1.57 (4.31)	7.45 [-1.88, 16.77], 0.117	0.41 [-0.11, 0.94]
Week 12	83	21.75 (21.01)	33.53 12.26 (1.95)	17	15.03 (14.67)	27.45 11.33 (4.32)	0.93 [-8.42, 10.28], 0.846	0.05 [-0.47, 0.57]
Week 24	80	21.32 (21.06)	32.99 12.44 (1.98)	17	16.99 (17.62)	42.48 24.60 (4.32)	-12.16 [-21.51, -2.80], 0.011	-0.67 [-1.21, -0.14]
Week 36	81	21.06 (20.54)	32.17 11.65 (1.97)	15	14.81 (17.65)	20.74 5.68 (4.52)	5.96 [-3.75, 15.67], 0.228	0.34 [-0.22, 0.89]
Week 48	74	21.11 (21.40)	28.90 8.70 (2.03)	16	15.97 (17.67)	23.96 6.92 (4.42)	1.77 [-7.80, 11.35], 0.716	0.10 [-0.44, 0.64]
Week 60	68	21.01 (20.19)	33.58 14.25 (2.09)	12	16.24 (18.49)	29.63 11.93 (4.89)	2.32 [-8.15, 12.79], 0.663	0.13 [-0.48, 0.75]
Week 72	72	20.60 (21.29)	32.41 12.68 (2.05)	14	17.46 (18.34)	31.75 12.78 (4.62)	-0.10 [-10.04, 9.85], 0.984	-0.01 [-0.58, 0.57]
Week 84	68	21.32 (21.67)	32.84 12.95 (2.10)	12	20.37 (18.25)	31.48 9.47 (4.87)	3.48 [-6.94, 13.90], 0.512	0.20 [-0.41, 0.82]
Week 96	65	21.46 (21.96)	37.52 17.80 (2.13)	12	20.37 (18.25)	32.41 10.68 (4.87)	7.12 [-3.32, 17.57], 0.181	0.42 [-0.20, 1.04]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:43

TABLE 5.3.7.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	19.75 (19.14)	NE (NE)	14.03 (1.68)	44	17.93 (18.13)	NE (NE)	11.06 (1.95)	2.98 [-2.13, 8.08], 0.250	0.23 [-0.17, 0.63]
Day 29	51	19.87 (19.47)	25.93 (19.20)	7.23 (2.39)	38	18.13 (18.88)	21.93 (16.44)	4.66 (2.72)	2.57 [-4.53, 9.68], 0.476	0.15 [-0.27, 0.57]
Week 12	50	20.22 (19.53)	33.44 (22.29)	14.35 (2.41)	41	16.53 (17.59)	35.37 (21.79)	18.89 (2.65)	-4.54 [-11.59, 2.51], 0.206	-0.26 [-0.68, 0.15]
Week 24	48	19.91 (18.61)	32.41 (20.35)	14.93 (2.45)	41	17.34 (18.60)	36.72 (21.33)	19.30 (2.65)	-4.38 [-11.46, 2.71], 0.225	-0.26 [-0.67, 0.16]
Week 36	48	18.98 (18.61)	31.25 (20.20)	13.70 (2.44)	36	15.12 (15.75)	24.69 (18.23)	9.19 (2.78)	4.51 [-2.79, 11.81], 0.225	0.26 [-0.17, 0.70]
Week 48	44	15.91 (15.97)	30.81 (20.73)	14.75 (2.51)	30	13.33 (16.35)	25.93 (20.70)	10.14 (2.99)	4.61 [-3.05, 12.27], 0.237	0.28 [-0.19, 0.74]
Week 60	41	15.45 (15.49)	30.22 (22.50)	15.76 (2.58)	27	15.64 (17.50)	25.93 (17.16)	9.15 (3.09)	6.61 [-1.29, 14.51], 0.101	0.40 [-0.09, 0.89]
Week 72	44	16.16 (16.33)	28.66 (18.98)	13.00 (2.51)	22	12.12 (14.91)	27.78 (20.79)	12.24 (3.37)	0.76 [-7.49, 9.01], 0.856	0.05 [-0.47, 0.56]
Week 84	43	16.28 (16.33)	32.04 (21.58)	15.84 (2.53)	21	12.70 (14.18)	25.40 (17.97)	10.04 (3.43)	5.80 [-2.56, 14.16], 0.173	0.36 [-0.17, 0.88]
Week 96	39	15.95 (16.28)	31.62 (21.41)	16.10 (2.62)	18	13.58 (14.54)	27.78 (21.98)	11.01 (3.63)	5.09 [-3.69, 13.86], 0.255	0.32 [-0.24, 0.88]
Week 108	35	17.14 (16.47)	32.22 (22.05)	14.65 (2.72)	13	12.82 (14.23)	23.08 (16.64)	5.93 (4.15)	8.72 [-1.02, 18.46], 0.079	0.56 [-0.09, 1.21]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:43

TABLE 5.3.7.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	17.48 (15.89)	NE (NE)	9.89 (1.51)	21	21.16 (24.06)	NE (NE)	7.62 (2.13)	2.27 [-2.96, 7.50], 0.388	0.23 [-0.30, 0.75]
Day 29	40	17.36 (16.07)	21.94 (20.52)	4.86 (2.30)	17	24.84 (25.32)	21.57 (17.33)	-0.83 (3.54)	5.69 [-2.58, 13.97], 0.177	0.39 [-0.19, 0.96]
Week 12	39	17.52 (15.84)	25.21 (20.27)	7.86 (2.32)	19	17.22 (16.31)	32.16 (12.77)	14.98 (3.32)	-7.12 [-15.09, 0.85], 0.080	-0.48 [-1.04, 0.07]
Week 24	37	17.27 (16.03)	27.63 (21.05)	10.79 (2.38)	18	17.28 (17.14)	43.83 (20.69)	26.95 (3.39)	-16.16 [-24.30, -8.01], <.001	-1.10 [-1.70, -0.50]
Week 36	36	16.51 (15.11)	30.25 (18.71)	13.54 (2.40)	18	17.28 (17.14)	24.07 (20.61)	6.60 (3.39)	6.95 [-1.23, 15.12], 0.096	0.47 [-0.10, 1.05]
Week 48	33	15.32 (14.10)	24.75 (16.38)	8.68 (2.49)	18	17.28 (17.14)	19.75 (16.85)	2.45 (3.39)	6.23 [-2.06, 14.53], 0.140	0.43 [-0.16, 1.01]
Week 60	30	16.67 (15.11)	25.93 (15.53)	9.71 (2.58)	12	13.68 (17.07)	22.22 (16.41)	7.30 (4.00)	2.40 [-6.97, 11.77], 0.614	0.17 [-0.50, 0.84]
Week 72	30	15.00 (13.78)	23.52 (16.36)	8.41 (2.59)	15	17.04 (18.24)	22.59 (19.53)	5.41 (3.65)	3.01 [-5.80, 11.81], 0.503	0.21 [-0.41, 0.83]
Week 84	28	13.29 (12.50)	25.79 (15.14)	12.43 (2.70)	12	17.59 (18.02)	18.52 (18.55)	1.02 (4.00)	11.41 [1.90, 20.92], 0.019	0.79 [0.10, 1.49]
Week 96	27	12.55 (12.09)	24.69 (14.23)	12.73 (2.76)	13	17.09 (17.34)	21.37 (20.52)	4.69 (3.87)	8.04 [-1.32, 17.40], 0.092	0.56 [-0.12, 1.23]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:43

TABLE 5.3.7.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	21.86 (19.97)	NE (NE)	11.17 (0.95)	89	18.23 (17.59)	NE (NE)	7.52 (1.42)	3.65 [0.28, 7.03], 0.034	0.27 [0.02, 0.53]
Day 29	171	21.32 (19.80)	27.65 (21.41)	6.63 (1.33)	81	18.16 (17.06)	22.70 (21.23)	4.29 (1.93)	2.34 [-2.26, 6.94], 0.318	0.13 [-0.13, 0.40]
Week 12	174	21.84 (20.25)	32.82 (22.66)	11.42 (1.33)	83	17.27 (16.39)	27.58 (19.95)	9.85 (1.92)	1.57 [-3.01, 6.16], 0.501	0.09 [-0.17, 0.35]
Week 24	168	21.70 (20.46)	32.80 (22.26)	11.62 (1.34)	81	18.11 (17.69)	33.47 (22.80)	15.09 (1.93)	-3.47 [-8.08, 1.15], 0.141	-0.20 [-0.46, 0.07]
Week 36	166	21.08 (20.12)	31.89 (23.80)	11.28 (1.34)	76	17.69 (16.04)	24.85 (20.84)	6.87 (1.97)	4.41 [-0.29, 9.10], 0.066	0.25 [-0.02, 0.53]
Week 48	153	21.22 (20.19)	29.96 (21.74)	10.23 (1.38)	72	17.35 (15.16)	24.38 (21.74)	6.02 (2.01)	4.21 [-0.58, 9.00], 0.085	0.25 [-0.04, 0.53]
Week 60	152	21.35 (19.67)	31.65 (21.66)	11.41 (1.38)	68	18.20 (16.05)	25.00 (20.71)	6.14 (2.05)	5.28 [0.42, 10.14], 0.033	0.31 [0.02, 0.60]
Week 72	144	20.70 (20.03)	30.48 (23.45)	11.26 (1.41)	58	16.76 (15.63)	29.12 (24.08)	11.06 (2.17)	0.20 [-4.87, 5.28], 0.938	0.01 [-0.29, 0.32]
Week 84	139	20.96 (20.32)	29.58 (20.75)	10.68 (1.43)	52	18.80 (15.49)	28.85 (24.13)	10.43 (2.25)	0.25 [-4.97, 5.47], 0.926	0.02 [-0.30, 0.33]
Week 96	131	20.98 (20.19)	33.25 (22.82)	13.60 (1.45)	52	17.31 (16.08)	23.29 (25.78)	5.87 (2.25)	7.73 [2.47, 12.99], 0.004	0.47 [0.15, 0.79]
Week 108	110	21.11 (20.25)	32.98 (25.39)	12.41 (1.54)	43	17.31 (16.32)	23.00 (22.41)	6.80 (2.41)	5.61 [-0.01, 11.24], 0.050	0.35 [0.00, 0.70]
Week 120	102	21.79 (21.09)	32.46 (26.38)	12.01 (1.59)	30	20.00 (17.36)	21.85 (22.31)	4.56 (2.77)	7.45 [1.19, 13.71], 0.020	0.48 [0.07, 0.89]
Week 132	84	22.61 (20.77)	30.82 (25.37)	10.38 (1.71)	25	21.33 (18.12)	24.00 (19.69)	5.30 (2.98)	5.08 [-1.66, 11.81], 0.139	0.33 [-0.11, 0.78]
Week 144	74	23.11 (22.05)	33.86 (26.22)	12.28 (1.80)	17	15.69 (13.06)	16.99 (14.23)	4.45 (3.52)	7.83 [0.04, 15.61], 0.049	0.53 [-0.01, 1.06]
Week 156	66	20.73 (22.21)	30.64 (24.50)	11.18 (1.87)	13	12.82 (13.49)	20.51 (15.61)	8.50 (3.99)	2.68 [-5.96, 11.32], 0.543	0.18 [-0.41, 0.78]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:43

TABLE 5.3.7.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	19.08 (17.22)	NE (NE)	11.29 (0.91)	39	15.95 (12.69)	NE (NE)	5.21 (1.98)	6.08 [1.78, 10.38], 0.006	0.49 [0.14, 0.84]
Day 29	164	18.86 (17.11)	24.56 (21.07)	6.09 (1.31)	35	15.24 (12.37)	17.62 (18.69)	2.08 (2.80)	4.02 [-2.06, 10.09], 0.195	0.24 [-0.13, 0.61]
Week 12	163	19.11 (17.34)	29.99 (22.09)	10.90 (1.31)	37	15.32 (12.66)	24.62 (16.95)	9.13 (2.76)	1.78 [-4.23, 7.78], 0.561	0.11 [-0.25, 0.46]
Week 24	161	18.91 (17.12)	29.95 (21.02)	11.46 (1.32)	33	14.81 (12.63)	28.28 (20.99)	12.85 (2.88)	-1.39 [-7.61, 4.83], 0.661	-0.08 [-0.46, 0.29]
Week 36	159	18.31 (16.68)	30.08 (22.11)	12.27 (1.32)	31	15.77 (13.08)	20.79 (18.09)	5.18 (2.94)	7.09 [0.76, 13.42], 0.028	0.43 [0.04, 0.82]
Week 48	145	17.01 (15.94)	27.39 (20.32)	10.65 (1.36)	29	15.71 (12.78)	19.16 (17.29)	3.52 (3.01)	7.13 [0.65, 13.62], 0.031	0.44 [0.04, 0.84]
Week 60	145	16.97 (15.23)	28.08 (20.07)	11.19 (1.36)	28	16.48 (13.15)	22.22 (17.89)	6.73 (3.04)	4.46 [-2.09, 11.00], 0.182	0.27 [-0.13, 0.68]
Week 72	146	17.01 (15.40)	27.59 (20.17)	10.90 (1.36)	24	16.89 (13.27)	26.39 (27.57)	9.57 (3.21)	1.33 [-5.52, 8.18], 0.703	0.08 [-0.35, 0.52]
Week 84	145	16.55 (15.33)	27.97 (19.34)	11.72 (1.36)	25	17.78 (13.61)	21.78 (17.71)	4.84 (3.17)	6.88 [0.11, 13.65], 0.046	0.43 [0.00, 0.86]
Week 96	134	16.71 (15.55)	29.77 (20.72)	13.62 (1.40)	23	17.39 (13.74)	18.36 (19.99)	2.12 (3.27)	11.50 [4.52, 18.47], 0.001	0.73 [0.28, 1.18]
Week 108	114	16.91 (15.87)	30.07 (22.35)	12.79 (1.48)	18	15.43 (13.28)	17.90 (20.92)	2.80 (3.58)	9.99 [2.39, 17.59], 0.010	0.65 [0.15, 1.15]
Week 120	104	17.52 (17.36)	29.43 (24.29)	12.39 (1.53)	15	14.81 (13.06)	15.56 (14.43)	1.53 (3.85)	10.87 [2.73, 19.00], 0.009	0.72 [0.17, 1.27]
Week 132	83	18.04 (15.99)	28.78 (20.61)	11.50 (1.66)	13	15.38 (13.25)	17.95 (12.45)	2.21 (4.08)	9.29 [0.64, 17.94], 0.035	0.62 [0.03, 1.21]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:43

TABLE 5.3.7.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	23.65 (22.02)	NE (NE) 12.01 (1.25)	115	19.42 (20.22)	NE (NE) 8.45 (1.26)	3.56 [0.05, 7.07], 0.047	0.27 [0.00, 0.53]
Day 29	98	23.06 (22.10)	29.59 7.16 (1.74)	101	20.26 (20.35)	23.98 3.67 (1.69)	3.49 [-1.28, 8.27], 0.152	0.20 [-0.08, 0.48]
Week 12	100	23.83 (22.42)	34.78 12.49 (1.74)	106	17.65 (17.80)	32.44 13.68 (1.68)	-1.19 [-5.95, 3.57], 0.625	-0.07 [-0.34, 0.21]
Week 24	92	23.84 (22.89)	35.51 13.39 (1.79)	107	18.69 (19.04)	38.06 18.53 (1.67)	-5.14 [-9.95, -0.32], 0.037	-0.30 [-0.58, -0.02]
Week 36	91	23.02 (22.73)	34.07 11.74 (1.79)	99	17.28 (16.89)	25.93 7.51 (1.72)	4.23 [-0.67, 9.13], 0.091	0.24 [-0.04, 0.53]
Week 48	85	23.46 (22.46)	32.75 11.22 (1.84)	91	16.55 (16.59)	25.64 6.90 (1.78)	4.32 [-0.73, 9.37], 0.094	0.25 [-0.05, 0.55]
Week 60	78	24.57 (22.71)	35.33 13.58 (1.90)	79	17.22 (17.58)	25.88 6.52 (1.86)	7.06 [1.80, 12.31], 0.009	0.42 [0.10, 0.73]
Week 72	72	23.06 (23.56)	32.33 11.49 (1.95)	71	15.34 (16.73)	28.25 10.37 (1.95)	1.12 [-4.32, 6.56], 0.687	0.07 [-0.26, 0.39]
Week 84	65	24.30 (24.12)	33.16 12.21 (2.03)	60	16.85 (16.43)	28.52 9.85 (2.07)	2.37 [-3.35, 8.08], 0.417	0.14 [-0.21, 0.50]
Week 96	63	23.54 (23.84)	35.98 14.50 (2.04)	60	16.11 (16.67)	26.11 8.12 (2.07)	6.38 [0.63, 12.13], 0.030	0.39 [0.03, 0.75]
Week 108	53	23.38 (23.55)	35.95 13.65 (2.18)	45	16.30 (17.18)	24.44 7.13 (2.31)	6.52 [0.25, 12.79], 0.042	0.41 [0.01, 0.81]
Week 120	45	26.67 (24.55)	36.42 12.21 (2.35)	28	20.63 (18.82)	25.79 7.41 (2.79)	4.80 [-2.37, 11.96], 0.189	0.31 [-0.16, 0.79]
Week 132	39	25.93 (25.91)	34.47 11.42 (2.47)	25	18.22 (18.39)	23.11 5.99 (2.94)	5.43 [-2.15, 13.00], 0.160	0.36 [-0.15, 0.86]
Week 144	37	26.43 (26.50)	36.64 12.14 (2.54)	16	13.89 (15.97)	15.97 3.75 (3.62)	8.39 [-0.38, 17.17], 0.061	0.55 [-0.04, 1.15]
Week 156	29	27.59 (29.04)	34.10 10.92 (2.82)	13	9.40 (11.87)	20.51 8.81 (4.05) 13.49	2.11 [-7.79, 12.01], 0.676	0.14 [-0.52, 0.79]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:44

TABLE 5.3.7.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.9374
Geographic Region	0.9520
Volume of Disease	0.2675

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:44

TABLE 5.3.8.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Nausea and vomiting (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	88 (41.3%)	125 (58.7%)	25.67 (1.29)	40.84 [19.55; NE]	0.81 [0.59; 1.13]	0.2142	0.0801
Docetaxel + NSAA + ADT	149	65 (43.6%)	84 (56.4%)	17.17 (1.06)	24.08 [10.81; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	48 (50.0%)	48 (50.0%)	20.35 (1.62)	19.38 [11.10; NE]	1.85 [0.79; 4.32]	0.1516	0.0801
Docetaxel + NSAA + ADT	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)	18.65 (2.26)	NE [10.58; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	25 (41.0%)	36 (59.0%)	22.73 (2.10)	35.94 [13.80; NE]	0.88 [0.48; 1.62]	0.6862	0.7291
Docetaxel + NSAA + ADT	48	19 (39.6%)	29 (60.4%)	9.62 (0.81)	NE [5.52; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	24 (55.8%)	19 (44.2%)	19.75 (2.90)	13.90 [5.52; 40.84]	1.19 [0.59; 2.40]	0.6218	0.7291
Docetaxel + NSAA + ADT	24	12 (50.0%)	12 (50.0%)	17.06 (2.59)	19.38 [8.08; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	87 (42.4%)	118 (57.6%)	25.49 (1.29)	35.91 [19.42; NE]	0.91 [0.63; 1.33]	0.6303	0.7291
Docetaxel + NSAA + ADT	99	40 (40.4%)	59 (59.6%)	16.07 (1.11)	NE [11.60; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	82 (42.1%)	113 (57.9%)	25.24 (1.36)	40.84 [19.38; NE]	0.90 [0.54; 1.50]	0.6730	0.7090
Docetaxel + NSAA + ADT	45	18 (40.0%)	27 (60.0%)	16.22 (1.70)	24.67 [11.07; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	54 (47.4%)	60 (52.6%)	21.31 (1.47)	19.45 [13.90; NE]	1.01 [0.69; 1.47]	0.9785	0.7090
Docetaxel + NSAA + ADT	126	53 (42.1%)	73 (57.9%)	17.60 (1.15)	28.58 [10.58; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:44

TABLE 5.3.8.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Nausea and vomiting - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N	Baseline Value: Mean (SD) (1)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	N	Baseline Value: Mean (SD) (1)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	1902	89 (8.33)	NE (NE) 1.86 (0.46)	1362	33 (7.36)	NE (NE) 2.16 (0.59)	-0.30 [-1.78, 1.18], 0.689	-0.04 [-0.26, 0.18]
Day 29	1812	76 (8.34)	4.14 (8.94) 1.71 (0.70)	1192	50 (7.68)	5.04 (15.58) 2.78 (0.85)	-1.07 [-3.24, 1.10], 0.332	-0.11 [-0.35, 0.12]
Week 12	1792	67 (8.08)	4.19 (10.12) 1.83 (0.70)	1261	57 (5.33)	6.35 (12.08) 4.80 (0.84)	-2.97 [-5.12, -0.82], 0.007	-0.31 [-0.54, -0.08]
Week 24	1722	78 (8.23)	4.65 (10.08) 2.25 (0.72)	1232	03 (6.25)	4.20 (9.45) 2.41 (0.85)	-0.16 [-2.33, 2.02], 0.888	-0.02 [-0.25, 0.21]
Week 36	1692	56 (7.93)	4.93 (9.73) 2.65 (0.72)	1151	74 (5.57)	3.91 (10.66) 2.32 (0.87)	0.33 [-1.89, 2.54], 0.773	0.03 [-0.20, 0.27]
Week 48	1572	02 (7.15)	4.14 (8.58) 2.12 (0.74)	1042	06 (6.41)	3.69 (10.63) 1.94 (0.90)	0.18 [-2.11, 2.47], 0.878	0.02 [-0.23, 0.27]
Week 60	1552	15 (7.03)	4.30 (9.47) 2.33 (0.74)	951	91 (5.86)	3.86 (13.42) 2.21 (0.94)	0.12 [-2.23, 2.46], 0.921	0.01 [-0.24, 0.27]
Week 72	1471	80 (5.88)	3.29 (8.64) 1.58 (0.76)	811	42 (4.69)	3.91 (10.95) 2.37 (1.00)	-0.79 [-3.25, 1.66], 0.526	-0.09 [-0.36, 0.18]
Week 84	1431	62 (5.69)	3.96 (8.38) 2.36 (0.77)	731	60 (4.94)	3.65 (10.11) 2.65 (1.04)	-0.29 [-2.82, 2.24], 0.823	-0.03 [-0.31, 0.25]
Week 96	1331	74 (5.51)	3.01 (7.06) 1.49 (0.79)	711	17 (4.29)	3.52 (10.51) 2.78 (1.06)	-1.28 [-3.86, 1.30], 0.330	-0.14 [-0.43, 0.15]
Week 108	1101	67 (5.02)	3.94 (9.01) 2.34 (0.85)	561	49 (4.80)	2.68 (8.27) 1.64 (1.16)	0.70 [-2.12, 3.52], 0.626	0.08 [-0.24, 0.40]
Week 120	1011	49 (5.32)	2.97 (7.60) 1.66 (0.88)	382	19 (5.71)	2.19 (6.90) 1.13 (1.37)	0.54 [-2.66, 3.73], 0.742	0.06 [-0.31, 0.44]
Week 132	872	46 (6.94)	1.92 (5.92) 0.64 (0.93)	341	96 (5.45)	2.45 (10.16) 1.58 (1.44)	-0.95 [-4.31, 2.41], 0.580	-0.11 [-0.51, 0.29]
Week 144	712	82 (7.45)	3.05 (10.66) 1.45 (1.02)	241	39 (4.71)	1.39 (4.71) 1.07 (1.68)	0.38 [-3.49, 4.24], 0.848	0.04 [-0.42, 0.51]
Week 156	652	56 (6.74)	2.56 (6.74) 1.68 (1.06)	170	00 (0.00)	0.00 (0.00) 0.61 (2.00)	1.07 [-3.38, 5.52], 0.638	0.13 [-0.41, 0.66]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:45

TABLE 5.3.8.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Nausea and vomiting - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	1.89 (5.32)	NE (NE)	2.03 (0.45)	18	1.85 (5.39)	NE (NE)	0.17 (1.01)	1.86 [-0.35, 4.06], 0.097	0.42 [-0.09, 0.93]
Day 29	83	2.01 (5.46)	2.81 (6.80)	1.23 (0.92)	17	1.96 (5.54)	2.94 (8.81)	1.20 (2.03)	0.04 [-4.33, 4.40], 0.987	0.00 [-0.52, 0.53]
Week 12	83	1.61 (4.95)	4.62 (9.85)	3.13 (0.92)	17	1.96 (5.54)	2.94 (6.55)	1.28 (2.03)	1.85 [-2.52, 6.22], 0.405	0.22 [-0.30, 0.74]
Week 24	80	1.25 (4.42)	3.33 (7.69)	1.95 (0.94)	17	1.96 (5.54)	1.96 (5.54)	0.28 (2.03)	1.67 [-2.72, 6.06], 0.456	0.20 [-0.33, 0.72]
Week 36	81	1.65 (5.00)	3.29 (12.75)	1.85 (0.93)	15	0.00 (0.00)	3.33 (12.91)	2.37 (2.17)	-0.52 [-5.16, 4.12], 0.827	-0.06 [-0.61, 0.49]
Week 48	74	1.33 (4.55)	3.60 (9.66)	2.09 (0.97)	16	1.04 (4.17)	1.04 (4.17)	-0.42 (2.09)	2.51 [-2.01, 7.03], 0.276	0.30 [-0.24, 0.84]
Week 60	68	1.45 (4.73)	3.43 (7.37)	2.12 (1.01)	13	1.28 (4.62)	1.28 (4.62)	-0.05 (2.30)	2.18 [-2.76, 7.11], 0.387	0.26 [-0.34, 0.85]
Week 72	72	1.39 (4.64)	2.78 (6.25)	1.42 (0.98)	14	1.19 (4.45)	0.00 (0.00)	-1.49 (2.22)	2.91 [-1.87, 7.68], 0.232	0.35 [-0.23, 0.92]
Week 84	68	1.47 (4.76)	3.19 (8.27)	1.67 (1.01)	12	1.39 (4.81)	0.00 (0.00)	-1.49 (2.39)	3.16 [-1.94, 8.25], 0.224	0.38 [-0.24, 0.99]
Week 96	65	1.26 (4.44)	4.10 (8.35)	2.83 (1.03)	12	1.39 (4.81)	1.39 (4.81)	-0.11 (2.39)	2.94 [-2.17, 8.05], 0.259	0.35 [-0.27, 0.97]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:45

TABLE 5.3.8.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Nausea and vomiting - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	1.54 (4.88)	NE (NE)	1.10 (0.64)	44	3.41 (8.49)	NE (NE)	1.83 (0.79)	-0.73 [-2.75, 1.29], 0.475	-0.14 [-0.54, 0.26]
Day 29	52	1.60 (4.96)	2.24 (6.62)	0.48 (1.17)	38	3.51 (8.80)	3.07 (8.54)	0.62 (1.38)	-0.14 [-3.69, 3.42], 0.940	-0.02 [-0.43, 0.40]
Week 12	50	1.33 (4.57)	3.00 (8.71)	1.34 (1.19)	41	2.03 (6.66)	6.91 (13.42)	5.06 (1.32)	-3.72 [-7.22, -0.23], 0.037	-0.44 [-0.85, -0.02]
Week 24	48	1.39 (4.66)	3.47 (7.66)	1.82 (1.21)	41	3.25 (8.51)	4.47 (9.88)	2.34 (1.33)	-0.51 [-4.06, 3.04], 0.777	-0.06 [-0.48, 0.36]
Week 36	48	1.39 (4.66)	3.47 (8.39)	2.01 (1.21)	36	2.78 (7.45)	4.63 (10.24)	2.58 (1.41)	-0.57 [-4.23, 3.09], 0.759	-0.07 [-0.50, 0.37]
Week 48	44	1.14 (4.25)	1.89 (5.35)	0.47 (1.27)	30	3.89 (9.47)	3.89 (11.32)	1.19 (1.55)	-0.72 [-4.67, 3.23], 0.721	-0.08 [-0.55, 0.38]
Week 60	41	0.81 (3.63)	3.25 (6.69)	2.10 (1.31)	27	3.09 (8.06)	2.47 (7.60)	0.48 (1.61)	1.62 [-2.49, 5.74], 0.439	0.19 [-0.30, 0.68]
Week 72	44	1.14 (4.25)	2.27 (6.81)	1.12 (1.27)	22	1.52 (4.90)	2.27 (7.79)	0.80 (1.75)	0.32 [-3.92, 4.57], 0.881	0.04 [-0.47, 0.55]
Week 84	43	1.16 (4.30)	2.33 (5.84)	0.89 (1.28)	21	2.38 (5.98)	4.76 (15.04)	3.33 (1.80)	-2.43 [-6.78, 1.91], 0.272	-0.29 [-0.81, 0.24]
Week 96	39	1.28 (4.50)	2.14 (5.64)	0.88 (1.34)	18	0.93 (3.93)	4.63 (15.97)	3.75 (1.94)	-2.87 [-7.47, 1.73], 0.221	-0.34 [-0.91, 0.22]
Week 108	35	1.43 (4.73)	1.43 (4.73)	-0.14 (1.40)	13	1.28 (4.62)	0.00 (0.00)	-1.85 (2.24)	1.71 [-3.47, 6.90], 0.517	0.21 [-0.43, 0.84]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:45

TABLE 5.3.8.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Nausea and vomiting - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	2.44 (8.79)	NE (NE)	2.71 (0.98)	21	3.17 (11.33)	NE (NE)	2.83 (1.38)	-0.12 [-3.56, 3.32], 0.946	-0.02 [-0.54, 0.51]
Day 29	40	2.50 (8.89)	4.58 (8.43)	2.31 (1.44)	17	3.92 (12.54)	7.84 (25.08)	3.71 (2.18)	-1.40 [-6.53, 3.73], 0.591	-0.15 [-0.72, 0.42]
Week 12	38	2.14 (8.70)	4.39 (8.39)	3.17 (1.48)	19	0.83 (3.73)	3.51 (8.92)	3.54 (2.09)	-0.36 [-5.39, 4.66], 0.887	-0.04 [-0.59, 0.51]
Week 24	36	1.80 (8.59)	4.63 (8.56)	3.98 (1.55)	18	0.93 (3.93)	3.70 (9.14)	3.83 (2.13)	0.15 [-4.99, 5.29], 0.955	0.02 [-0.55, 0.58]
Week 36	36	2.31 (9.04)	3.24 (6.69)	1.26 (1.51)	18	0.93 (3.93)	5.56 (12.78)	5.07 (2.12)	-3.81 [-8.96, 1.34], 0.146	-0.41 [-0.98, 0.16]
Week 48	33	2.53 (9.43)	3.54 (8.08)	1.67 (1.56)	18	0.93 (3.93)	1.85 (5.39)	1.33 (2.13)	0.34 [-4.88, 5.55], 0.899	0.04 [-0.54, 0.61]
Week 60	30	2.69 (9.72)	5.56 (9.11)	4.01 (1.62)	12	1.28 (4.62)	4.17 (14.43)	3.96 (2.49)	0.05 [-5.80, 5.91], 0.986	0.01 [-0.66, 0.68]
Week 72	30	1.11 (4.23)	2.78 (7.69)	1.24 (1.62)	15	1.11 (4.30)	0.00 (0.00)	-0.62 (2.28)	1.85 [-3.65, 7.36], 0.508	0.20 [-0.42, 0.83]
Week 84	28	1.19 (4.37)	5.36 (10.20)	4.26 (1.66)	12	1.39 (4.81)	4.17 (10.36)	3.77 (2.49)	0.48 [-5.41, 6.38], 0.872	0.05 [-0.62, 0.73]
Week 96	27	0.62 (3.21)	3.09 (6.60)	2.49 (1.71)	13	1.28 (4.62)	1.28 (4.62)	0.83 (2.41)	1.66 [-4.15, 7.47], 0.574	0.19 [-0.48, 0.85]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:45

TABLE 5.3.8.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Nausea and vomiting - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N	Baseline Value: Mean (SD) (1)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N	Baseline Value: Mean (SD) (1)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	1832	91.91 (7.85)	NE (NE)	1.90 (0.45)	891	50.49 (4.79)	NE (NE)	1.85 (0.69)	0.06 [-1.57, 1.68], 0.945	0.01 [-0.24, 0.26]
Day 29	1722	81.81 (7.87)	3.97 (8.76)	1.68 (0.71)	811	63.98 (4.98)	4.94 (14.54)	3.34 (1.02)	-1.65 [-4.10, 0.79], 0.185	-0.18 [-0.44, 0.09]
Week 12	1742	67.53 (7.53)	4.69 (10.69)	2.31 (0.70)	831	61.95 (4.95)	6.02 (11.22)	4.35 (1.02)	-2.04 [-4.47, 0.39], 0.099	-0.22 [-0.48, 0.04]
Week 24	1682	66.57 (7.57)	4.37 (10.03)	2.11 (0.71)	811	65.00 (5.00)	3.70 (8.74)	1.87 (1.02)	0.25 [-2.21, 2.70], 0.844	0.03 [-0.24, 0.29]
Week 36	1662	51.25 (7.25)	4.92 (12.07)	2.79 (0.72)	761	10.16 (4.16)	3.07 (10.79)	1.47 (1.05)	1.33 [-1.18, 3.83], 0.300	0.14 [-0.13, 0.41]
Week 48	1541	83.17 (6.17)	4.65 (9.81)	2.71 (0.74)	721	37.37 (4.61)	3.47 (10.44)	1.93 (1.08)	0.78 [-1.77, 3.34], 0.548	0.09 [-0.19, 0.37]
Week 60	1522	08.16 (6.16)	3.95 (9.35)	2.09 (0.74)	691	45.45 (4.73)	3.86 (14.05)	2.16 (1.09)	-0.07 [-2.66, 2.52], 0.958	-0.01 [-0.29, 0.28]
Week 72	1451	94.94 (6.04)	3.45 (8.31)	1.74 (0.75)	581	41.41 (4.68)	4.60 (12.01)	2.91 (1.17)	-1.16 [-3.90, 1.57], 0.403	-0.13 [-0.43, 0.18]
Week 84	1401	77.77 (5.88)	3.81 (8.56)	2.12 (0.76)	521	28.28 (4.48)	2.24 (5.74)	1.26 (1.22)	0.86 [-1.97, 3.69], 0.551	0.10 [-0.22, 0.41]
Week 96	1321	87.87 (5.66)	3.79 (8.13)	2.27 (0.78)	521	28.28 (4.48)	3.21 (8.11)	2.35 (1.22)	-0.08 [-2.93, 2.77], 0.955	-0.01 [-0.33, 0.31]
Week 108	1101	52.81 (4.81)	3.33 (7.42)	1.90 (0.84)	431	55.55 (4.90)	3.49 (9.31)	2.66 (1.32)	-0.76 [-3.83, 2.31], 0.629	-0.09 [-0.44, 0.27]
Week 120	1021	63.51 (5.51)	2.61 (6.09)	1.28 (0.87)	301	67.09 (5.09)	1.11 (4.23)	-0.25 (1.54)	1.54 [-1.93, 5.00], 0.385	0.18 [-0.23, 0.59]
Week 132	852	52.52 (7.01)	2.75 (7.20)	1.22 (0.93)	252	00.00 (5.53)	3.33 (11.79)	1.54 (1.67)	-0.31 [-4.06, 3.44], 0.870	-0.04 [-0.48, 0.41]
Week 144	752	89.89 (7.44)	2.89 (10.02)	0.94 (0.99)	170	98.98 (4.04)	0.00 (0.00)	-0.05 (1.99)	1.00 [-3.37, 5.36], 0.655	0.12 [-0.41, 0.65]
Week 156	672	49.49 (6.65)	2.74 (6.22)	1.47 (1.03)	130	00.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.34 (2.27)	1.13 [-3.78, 6.03], 0.652	0.14 [-0.46, 0.73]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:45

TABLE 5.3.8.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Nausea and vomiting - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	2.02 (6.28)	NE (NE)	2.29 (0.38)	39	0.85 (3.72)	NE (NE)	1.78 (0.85)	0.51 [-1.33, 2.35], 0.588	0.10 [-0.25, 0.44]
Day 29	165	1.92 (6.22)	3.94 (8.81)	2.26 (0.64)	35	0.95 (3.93)	3.81 (10.76)	3.04 (1.38)	-0.78 [-3.77, 2.21], 0.608	-0.09 [-0.46, 0.27]
Week 12	163	1.73 (5.73)	3.89 (10.07)	2.26 (0.64)	37	0.45 (2.74)	6.31 (12.01)	5.56 (1.35)	-3.30 [-6.25, -0.36], 0.028	-0.40 [-0.76, -0.04]
Week 24	161	1.86 (5.89)	4.24 (9.18)	2.50 (0.65)	33	0.51 (2.90)	1.52 (4.87)	0.69 (1.42)	1.80 [-1.26, 4.87], 0.249	0.22 [-0.16, 0.59]
Week 36	159	1.47 (5.10)	5.14 (11.85)	3.63 (0.65)	31	0.54 (2.99)	1.08 (4.16)	0.48 (1.46)	3.15 [0.01, 6.29], 0.049	0.39 [0.00, 0.77]
Week 48	146	1.13 (4.21)	3.77 (8.92)	2.45 (0.67)	29	0.57 (3.09)	3.45 (9.32)	3.08 (1.50)	-0.63 [-3.86, 2.59], 0.700	-0.08 [-0.48, 0.32]
Week 60	145	1.37 (4.99)	4.25 (9.17)	2.98 (0.67)	29	0.57 (3.09)	0.57 (3.09)	0.26 (1.50)	2.72 [-0.51, 5.95], 0.099	0.33 [-0.07, 0.73]
Week 72	147	1.47 (5.13)	3.17 (8.12)	1.80 (0.67)	24	0.67 (3.33)	5.56 (15.28)	5.10 (1.62)	-3.29 [-6.74, 0.15], 0.061	-0.41 [-0.84, 0.02]
Week 84	145	1.38 (5.01)	3.91 (8.56)	2.70 (0.67)	25	0.67 (3.33)	2.00 (5.53)	1.92 (1.59)	0.78 [-2.62, 4.18], 0.653	0.10 [-0.33, 0.52]
Week 96	135	1.46 (5.14)	3.33 (7.56)	2.25 (0.69)	23	0.72 (3.48)	1.45 (4.80)	1.28 (1.65)	0.97 [-2.55, 4.48], 0.589	0.12 [-0.32, 0.56]
Week 108	115	1.30 (4.50)	3.77 (8.85)	2.44 (0.74)	18	0.93 (3.93)	2.78 (8.57)	2.10 (1.83)	0.34 [-3.54, 4.21], 0.865	0.04 [-0.45, 0.54]
Week 120	104	0.96 (3.90)	2.56 (7.26)	1.38 (0.77)	15	1.11 (4.30)	0.00 (0.00)	-0.96 (1.99)	2.34 [-1.84, 6.52], 0.272	0.30 [-0.24, 0.84]
Week 132	84	1.57 (5.53)	1.79 (5.80)	0.80 (0.85)	13	1.28 (4.62)	0.00 (0.00)	-1.19 (2.12)	1.98 [-2.49, 6.46], 0.385	0.26 [-0.33, 0.84]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:46

TABLE 5.3.8.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Nausea and vomiting - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N	Baseline Value: Mean (SD) (1)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N	Baseline Value: Mean (SD) (1)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	1053	49.16 (9.16)	NE (NE)	1.36 (0.65)	1152	75.94 (7.94)	NE (NE)	2.04 (0.67)	-0.68 [-2.51, 1.15], 0.467	-0.10 [-0.36, 0.17]
Day 29	993	54.30 (9.30)	3.37 (7.52)	0.35 (0.99)	1012	94.26 (8.26)	5.12 (16.11)	2.38 (0.97)	-2.03 [-4.75, 0.69], 0.144	-0.21 [-0.48, 0.07]
Week 12	993	33.17 (9.17)	5.05 (9.95)	2.32 (0.99)	1062	02.02 (5.93)	5.82 (11.51)	3.84 (0.96)	-1.52 [-4.23, 1.18], 0.270	-0.15 [-0.43, 0.12]
Week 24	913	05.05 (9.18)	4.21 (9.81)	1.78 (1.02)	1072	49.49 (6.79)	4.67 (9.92)	2.44 (0.95)	-0.65 [-3.40, 2.09], 0.640	-0.07 [-0.35, 0.21]
Week 36	913	66.66 (9.56)	3.11 (8.58)	0.40 (1.03)	991	85.85 (5.78)	4.71 (12.15)	2.72 (0.98)	-2.32 [-5.12, 0.48], 0.105	-0.23 [-0.52, 0.05]
Week 48	852	94.94 (8.97)	4.31 (8.97)	1.79 (1.06)	912	36.36 (6.80)	3.30 (10.31)	1.04 (1.02)	0.75 [-2.13, 3.62], 0.610	0.08 [-0.22, 0.37]
Week 60	782	99.99 (8.38)	3.63 (8.34)	1.43 (1.09)	792	29.29 (6.36)	4.64 (14.60)	2.44 (1.08)	-1.00 [-4.01, 2.00], 0.513	-0.10 [-0.42, 0.21]
Week 72	722	05.05 (6.18)	3.01 (7.57)	1.10 (1.13)	711	64.64 (5.00)	2.58 (7.79)	0.46 (1.13)	0.63 [-2.49, 3.75], 0.691	0.07 [-0.26, 0.39]
Week 84	661	99.99 (6.17)	3.28 (7.86)	1.26 (1.17)	601	94.94 (5.40)	3.61 (10.67)	2.00 (1.21)	-0.74 [-4.03, 2.55], 0.660	-0.08 [-0.43, 0.27]
Week 96	631	85.85 (5.28)	3.44 (7.43)	1.77 (1.19)	601	39.39 (4.65)	3.89 (11.22)	2.67 (1.22)	-0.91 [-4.23, 2.42], 0.593	-0.10 [-0.45, 0.26]
Week 108	531	57.57 (4.92)	2.20 (5.70)	1.15 (1.28)	451	85.85 (5.30)	2.96 (8.91)	1.68 (1.36)	-0.53 [-4.19, 3.13], 0.777	-0.06 [-0.45, 0.34]
Week 120	452	59.59 (7.07)	3.70 (7.01)	1.88 (1.37)	282	38.38 (5.94)	2.98 (7.93)	1.68 (1.68)	0.20 [-4.05, 4.44], 0.928	0.02 [-0.45, 0.49]
Week 132	392	99.99 (7.52)	3.85 (8.94)	1.51 (1.46)	252	00.00 (5.53)	3.33 (11.79)	2.49 (1.77)	-0.98 [-5.48, 3.52], 0.668	-0.11 [-0.61, 0.39]
Week 144	373	15.15 (7.70)	2.70 (7.36)	0.15 (1.49)	161	04.04 (4.17)	2.08 (5.69)	2.06 (2.19)	-1.91 [-7.12, 3.30], 0.472	-0.21 [-0.80, 0.38]
Week 156	294	02.02 (8.52)	4.60 (7.58)	2.16 (1.68)	130	00.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.63 (2.44)	1.54 [-4.36, 7.43], 0.609	0.17 [-0.49, 0.82]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:46

TABLE 5.3.8.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Nausea and vomiting - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.1794
Geographic Region	0.9227
Volume of Disease	0.3188

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:46

TABLE 5.3.9.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Pain (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	141 (66.2%)	72 (33.8%)	14.71 (1.07)	8.41 [5.75; 11.20]	1.01 [0.78; 1.31]	0.9324	0.6772
Docetaxel + NSAA + ADT	149	97 (65.1%)	52 (34.9%)	13.09 (1.00)	8.31 [6.60; 9.59]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	63 (65.6%)	33 (34.4%)	12.91 (1.20)	8.44 [5.55; 15.90]	0.89 [0.50; 1.59]	0.7007	0.6772
Docetaxel + NSAA + ADT	22	15 (68.2%)	7 (31.8%)	9.85 (1.69)	8.21 [2.56; 16.59]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	41 (67.2%)	20 (32.8%)	13.50 (1.63)	10.89 [5.45; 14.03]	0.94 [0.58; 1.51]	0.7864	0.7829
Docetaxel + NSAA + ADT	48	30 (62.5%)	18 (37.5%)	12.75 (1.80)	8.44 [5.55; 13.90]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	30 (69.8%)	13 (30.2%)	11.64 (1.72)	8.05 [5.45; 13.96]	1.20 [0.64; 2.24]	0.5758	0.7829
Docetaxel + NSAA + ADT	24	15 (62.5%)	9 (37.5%)	7.85 (1.11)	8.31 [2.83; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	133 (64.9%)	72 (35.1%)	15.36 (1.12)	8.44 [5.59; 13.83]	0.95 [0.70; 1.27]	0.7106	0.7829
Docetaxel + NSAA + ADT	99	67 (67.7%)	32 (32.3%)	12.99 (1.19)	8.31 [5.88; 11.07]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	129 (66.2%)	66 (33.8%)	15.35 (1.12)	8.44 [5.75; 13.67]	1.02 [0.68; 1.54]	0.9253	0.9810
Docetaxel + NSAA + ADT	45	28 (62.2%)	17 (37.8%)	14.06 (2.07)	8.31 [2.86; 24.08]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	75 (65.8%)	39 (34.2%)	12.20 (1.11)	8.31 [5.52; 13.83]	1.00 [0.73; 1.38]	0.9764	0.9810
Docetaxel + NSAA + ADT	126	84 (66.7%)	42 (33.3%)	11.33 (0.83)	8.31 [6.60; 9.59]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:46

TABLE 5.3.9.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	16.49 (23.13)	NE (NE)	137	19.95 (23.47)	NE (NE)	-0.60 [-3.78, 2.57], 0.709	-0.04 [-0.26, 0.18]
Day 29	181	16.21 (22.60)	13.90 (19.29) -2.21 (1.46)	121	20.94 (24.30)	16.94 (22.46) -1.67 (1.78)	-0.54 [-5.04, 3.97], 0.815	-0.03 [-0.26, 0.20]
Week 12	180	16.57 (23.21)	16.30 (19.69) 0.19 (1.46)	128	18.10 (21.74)	16.15 (22.62) -0.58 (1.74)	0.78 [-3.67, 5.22], 0.733	0.04 [-0.19, 0.27]
Week 24	174	16.57 (23.47)	18.97 (22.97) 2.45 (1.48)	124	18.55 (22.11)	22.31 (25.05) 5.15 (1.76)	-2.70 [-7.20, 1.80], 0.239	-0.14 [-0.37, 0.09]
Week 36	169	16.27 (23.50)	17.16 (23.88) 1.44 (1.49)	116	17.82 (20.82)	21.98 (24.24) 5.56 (1.80)	-4.13 [-8.72, 0.46], 0.078	-0.21 [-0.45, 0.02]
Week 48	157	15.61 (22.93)	15.82 (21.58) 1.28 (1.53)	106	17.77 (21.98)	21.86 (25.34) 5.56 (1.86)	-4.28 [-9.01, 0.46], 0.076	-0.22 [-0.47, 0.03]
Week 60	155	15.81 (22.70)	16.67 (22.87) 1.61 (1.54)	96	17.53 (21.13)	18.23 (23.20) 2.20 (1.93)	-0.59 [-5.44, 4.26], 0.811	-0.03 [-0.29, 0.22]
Week 72	148	14.86 (22.60)	15.65 (22.61) 1.08 (1.57)	82	16.06 (21.35)	20.12 (26.02) 4.56 (2.05)	-3.48 [-8.54, 1.57], 0.177	-0.19 [-0.46, 0.09]
Week 84	144	13.89 (21.32)	13.89 (19.91) 0.51 (1.59)	73	15.75 (20.77)	16.44 (21.06) 1.40 (2.14)	-0.88 [-6.11, 4.34], 0.740	-0.05 [-0.33, 0.23]
Week 96	134	13.93 (22.22)	15.55 (23.41) 2.38 (1.63)	71	14.55 (18.88)	16.20 (21.26) 1.49 (2.17)	0.89 [-4.42, 6.20], 0.743	0.05 [-0.24, 0.34]
Week 108	110	13.18 (21.78)	15.76 (23.87) 2.23 (1.76)	56	14.58 (20.12)	16.96 (23.89) 3.35 (2.38)	-1.12 [-6.90, 4.67], 0.705	-0.06 [-0.38, 0.26]
Week 120	101	12.05 (20.15)	16.83 (23.51) 3.59 (1.82)	38	16.67 (22.26)	11.84 (20.47) -0.35 (2.80)	3.94 [-2.61, 10.50], 0.238	0.22 [-0.15, 0.60]
Week 132	88	14.20 (21.52)	16.48 (22.53) 1.66 (1.91)	34	15.69 (17.86)	11.27 (19.12) 0.28 (2.93)	1.38 [-5.48, 8.24], 0.694	0.08 [-0.32, 0.47]
Week 144	71	15.49 (23.29)	20.42 (24.91) 4.37 (2.08)	24	15.28 (24.04)	7.64 (13.88) -2.26 (3.42)	6.62 [-1.22, 14.47], 0.098	0.39 [-0.08, 0.85]
Week 156	64	14.10 (23.61)	17.71 (26.71) 2.67 (2.17)	17	8.82 (10.40) 12.75 (22.46)	7.00 (4.05)	-4.33 [-13.30, 4.64], 0.344	-0.26 [-0.79, 0.28]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:47

TABLE 5.3.9.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	18.56 (24.43)	NE (NE) 2.14 (1.70)	20	11.67 (15.39)	NE (NE)	2.49 (3.58)	-0.35 [-8.23, 7.52], 0.929	-0.02 [-0.51, 0.46]
Day 29	83	18.07 (23.89)	18.67 0.98 (2.50)	19	11.40 (15.77)	12.28 (13.43)	-3.13 (5.27)	4.10 [-7.38, 15.58], 0.483	0.18 [-0.32, 0.68]
Week 12	83	18.67 (24.88)	18.07 0.37 (2.51)	19	9.65 (12.81)	9.65 (18.69)	-5.95 (5.28)	6.32 [-5.19, 17.84], 0.281	0.27 [-0.23, 0.77]
Week 24	80	19.79 (25.03)	18.96 0.76 (2.55)	19	12.28 (15.56)	20.18 (29.18)	4.42 (5.27)	-3.66 [-15.19, 7.88], 0.533	-0.16 [-0.66, 0.34]
Week 36	81	18.11 (23.75)	19.34 1.61 (2.53)	17	9.80 (14.50)	18.63 (26.93)	7.37 (5.51)	-5.76 [-17.69, 6.17], 0.343	-0.25 [-0.77, 0.27]
Week 48	75	19.11 (24.15)	18.67 1.24 (2.61)	18	11.11 (15.12)	12.96 (19.43)	-0.79 (5.39)	2.03 [-9.76, 13.83], 0.735	0.09 [-0.43, 0.60]
Week 60	69	19.32 (23.85)	22.71 6.20 (2.69)	14	13.10 (16.25)	19.05 (23.44)	6.70 (5.89)	-0.50 [-13.25, 12.25], 0.939	-0.02 [-0.60, 0.55]
Week 72	72	18.98 (24.59)	17.13 0.13 (2.65)	15	12.22 (16.02)	23.33 (28.73)	9.45 (5.75)	-9.32 [-21.79, 3.14], 0.142	-0.41 [-0.97, 0.15]
Week 84	68	20.10 (24.86)	21.08 4.17 (2.71)	13	11.54 (17.19)	15.38 (14.37)	1.18 (6.07)	2.99 [-10.11, 16.08], 0.654	0.13 [-0.46, 0.73]
Week 96	66	19.44 (24.91)	20.96 3.77 (2.73)	13	11.54 (17.19)	16.67 (26.35)	3.17 (6.07)	0.60 [-12.51, 13.71], 0.928	0.03 [-0.57, 0.62]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:47

TABLE 5.3.9.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	16.67 (20.98)	NE (NE) 3.27 (1.86)	44	18.18 (20.90)	NE (NE) 3.87 (2.19)	-0.60 [-6.31, 5.10], 0.834	-0.04 [-0.44, 0.36]
Day 29	52	16.99 (21.26)	14.42 (18.68) -1.98 (2.78)	38	19.74 (21.52)	14.04 (15.75) -2.67 (3.22)	0.69 [-7.65, 9.02], 0.872	0.03 [-0.38, 0.45]
Week 12	49	16.67 (21.30)	17.35 (21.23) 0.91 (2.84)	41	15.45 (18.78)	20.73 (27.83) 5.07 (3.11)	-4.16 [-12.44, 4.13], 0.324	-0.21 [-0.62, 0.21]
Week 24	48	15.97 (20.62)	18.06 (24.03) 2.65 (2.86)	41	17.07 (19.89)	22.36 (23.16) 5.93 (3.12)	-3.28 [-11.61, 5.04], 0.439	-0.16 [-0.58, 0.25]
Week 36	48	16.67 (21.19)	17.71 (22.39) 2.35 (2.87)	36	13.89 (16.18)	19.91 (23.17) 5.20 (3.29)	-2.85 [-11.43, 5.73], 0.514	-0.14 [-0.58, 0.29]
Week 48	44	16.29 (21.71)	20.08 (22.90) 5.57 (2.96)	30	13.33 (17.73)	22.78 (22.52) 9.05 (3.53)	-3.48 [-12.54, 5.58], 0.451	-0.18 [-0.64, 0.29]
Week 60	41	16.67 (22.05)	18.29 (23.51) 4.84 (3.04)	27	14.20 (17.73)	15.43 (17.25) 2.04 (3.68)	2.80 [-6.59, 12.19], 0.558	0.14 [-0.34, 0.63]
Week 72	44	15.91 (21.55)	17.42 (21.25) 3.09 (2.96)	22	10.61 (15.04)	17.42 (22.11) 5.13 (4.03)	-2.03 [-11.86, 7.79], 0.684	-0.10 [-0.62, 0.41]
Week 84	43	16.28 (21.67)	18.60 (22.48) 4.19 (2.98)	21	12.70 (16.59)	15.87 (12.33) 2.26 (4.08)	1.92 [-8.02, 11.86], 0.704	0.10 [-0.42, 0.62]
Week 96	39	15.81 (21.95)	17.52 (21.95) 3.98 (3.10)	18	9.26 (11.75)	16.67 (17.15) 5.30 (4.40)	-1.31 [-11.88, 9.26], 0.807	-0.07 [-0.63, 0.49]
Week 108	35	15.71 (22.49)	21.43 (26.99) 7.08 (3.22)	13	10.26 (12.80)	12.82 (12.08) 1.41 (5.02)	5.68 [-6.04, 17.39], 0.342	0.30 [-0.34, 0.94]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:47

TABLE 5.3.9.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	14.23 (19.57)	NE (NE) 0.93 (1.94)	23	21.74 (30.75)	NE (NE) 3.50 (2.63)	-2.57 [-9.13, 3.99], 0.436	-0.20 [-0.71, 0.31]
Day 29	40	13.75 (19.57)	12.50 (18.00) -1.77 (3.08)	19	24.56 (33.04)	21.05 (30.85) -1.12 (4.49)	-0.65 [-11.40, 10.11], 0.906	-0.03 [-0.58, 0.51]
Week 12	39	14.53 (19.93)	16.67 (21.29) 1.75 (3.11)	22	18.18 (26.18)	17.42 (22.70) 0.69 (4.16)	1.06 [-9.19, 11.30], 0.839	0.05 [-0.47, 0.58]
Week 24	37	14.86 (20.33)	14.86 (19.56) 0.13 (3.18)	20	20.00 (26.82)	24.17 (33.54) 6.48 (4.35)	-6.35 [-16.96, 4.26], 0.240	-0.32 [-0.87, 0.23]
Week 36	36	13.43 (16.82)	18.98 (22.94) 4.68 (3.23)	20	20.00 (26.82)	29.17 (31.00) 12.20 (4.35)	-7.52 [-18.23, 3.19], 0.168	-0.38 [-0.93, 0.17]
Week 48	33	12.63 (14.45)	13.64 (17.90) 0.56 (3.35)	20	19.17 (27.19)	24.17 (27.82) 6.45 (4.35)	-5.89 [-16.75, 4.97], 0.287	-0.30 [-0.86, 0.26]
Week 60	31	12.90 (17.06)	16.67 (23.96) 2.76 (3.44)	14	19.05 (26.03)	21.43 (25.68) 6.21 (5.04)	-3.44 [-15.50, 8.61], 0.575	-0.18 [-0.81, 0.46]
Week 72	30	12.22 (14.47)	8.89 (15.62) -3.51 (3.50)	16	21.88 (29.64)	23.96 (31.60) 5.53 (4.82)	-9.04 [-20.85, 2.77], 0.133	-0.46 [-1.07, 0.16]
Week 84	28	10.12 (12.29)	13.10 (16.58) 1.16 (3.66)	13	15.38 (27.61)	8.97 (16.12) -7.51 (5.18)	8.67 [-3.81, 21.15], 0.173	0.45 [-0.22, 1.11]
Week 96	27	9.88 (12.45)	13.58 (23.13) 2.60 (3.72)	14	16.67 (26.15)	17.86 (26.53) 2.54 (5.02)	0.06 [-12.30, 12.41], 0.993	0.00 [-0.64, 0.65]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:47

TABLE 5.3.9.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	17.94 (25.04)	NE (NE) 1.25 (1.11)	90	18.52 (21.41)	NE (NE) 1.19 (1.67)	0.05 [-3.90, 4.00], 0.979	0.00 [-0.25, 0.26]
Day 29	172	17.44 (24.24)	16.38 -0.91 (1.60)	83	18.47 (21.93)	16.27 -1.85 (21.30) (2.30)	0.94 [-4.56, 6.44], 0.737	0.04 [-0.22, 0.31]
Week 12	175	18.00 (25.17)	16.76 -0.42 (1.59)	84	17.46 (20.68)	12.10 -5.18 (18.36) (2.30)	4.76 [-0.72, 10.25], 0.088	0.23 [-0.04, 0.49]
Week 24	169	18.64 (25.58)	20.12 1.91 (1.61)	82	17.48 (20.94)	21.34 4.03 (2.31) (24.74)	-2.12 [-7.65, 3.42], 0.453	-0.10 [-0.36, 0.16]
Week 36	166	17.67 (25.41)	17.67 0.45 (1.62)	77	17.32 (20.13)	20.35 3.87 (2.37) (23.20)	-3.42 [-9.05, 2.21], 0.234	-0.16 [-0.43, 0.11]
Week 48	155	17.74 (25.25)	16.45 0.03 (1.66)	74	17.57 (20.81)	18.69 2.24 (2.40) (24.82)	-2.21 [-7.93, 3.52], 0.450	-0.11 [-0.38, 0.17]
Week 60	152	17.76 (24.39)	18.97 2.24 (1.67)	69	17.63 (20.59)	18.84 2.36 (2.46) (24.74)	-0.12 [-5.96, 5.71], 0.967	-0.01 [-0.29, 0.28]
Week 72	146	17.12 (25.22)	17.24 0.71 (1.70)	59	15.54 (19.29)	20.90 5.16 (2.60) (26.55)	-4.45 [-10.54, 1.65], 0.152	-0.22 [-0.52, 0.08]
Week 84	141	16.90 (24.40)	16.08 0.78 (1.72)	52	16.03 (19.79)	18.27 2.81 (2.73) (23.16)	-2.03 [-8.34, 4.29], 0.530	-0.10 [-0.42, 0.22]
Week 96	134	16.92 (25.11)	18.03 2.21 (1.75)	52	15.06 (18.16)	15.71 0.11 (2.73) (22.49)	2.10 [-4.25, 8.46], 0.516	0.11 [-0.21, 0.43]
Week 108	110	16.67 (25.24)	17.58 0.99 (1.87)	43	15.12 (18.83)	18.22 4.07 (2.93) (25.67)	-3.09 [-9.90, 3.73], 0.375	-0.16 [-0.51, 0.19]
Week 120	102	16.67 (24.49)	17.48 0.95 (1.93)	30	18.89 (19.44)	14.44 0.15 (3.39) (23.46)	0.80 [-6.84, 8.44], 0.837	0.04 [-0.36, 0.45]
Week 132	86	17.05 (23.57)	19.38 2.49 (2.06)	25	20.67 (20.00)	13.33 -2.20 (21.52) (3.66)	4.69 [-3.54, 12.92], 0.264	0.25 [-0.19, 0.70]
Week 144	75	18.44 (24.75)	21.11 2.81 (2.17)	17	13.73 (17.91)	8.82 (13.33) -2.01 (4.32)	4.82 [-4.68, 14.31], 0.320	0.26 [-0.26, 0.79]
Week 156	66	16.92 (25.54)	19.95 3.20 (2.28)	13	8.97 (11.00)	11.54 3.15 (4.91) (20.84)	0.05 [-10.57, 10.67], 0.993	0.00 [-0.59, 0.60]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:48

TABLE 5.3.9.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	14.93 (21.65)	NE (NE) 2.19 (1.02)	39	14.53 (21.01)	NE (NE) 0.34 (2.24)	1.85 [-3.00, 6.71], 0.452	0.13 [-0.22, 0.48]
Day 29	165	14.55 (21.16)	12.53 (19.07) -1.81 (1.54)	35	14.76 (21.68)	15.24 0.80 (3.31) (22.64)	-2.61 [-9.78, 4.55], 0.474	-0.13 [-0.50, 0.23]
Week 12	163	15.35 (22.00)	15.44 0.81 (1.55) (20.92)	37	13.51 (19.58)	9.01 (13.94) -4.59 (3.26)	5.40 [-1.68, 12.47], 0.135	0.27 [-0.09, 0.63]
Week 24	161	15.42 (22.01)	17.29 2.67 (1.55) (22.35)	33	13.64 (20.18)	16.67 3.13 (3.40) (19.09)	-0.46 [-7.79, 6.88], 0.903	-0.02 [-0.40, 0.35]
Week 36	159	14.57 (21.85)	14.99 1.07 (1.56) (23.95)	31	14.52 (20.52)	18.82 5.61 (3.49) (23.86)	-4.54 [-12.03, 2.96], 0.235	-0.23 [-0.62, 0.15]
Week 48	147	14.51 (21.39)	15.19 1.86 (1.60) (22.57)	29	13.79 (20.93)	16.67 3.97 (3.57) (25.59)	-2.11 [-9.80, 5.57], 0.590	-0.11 [-0.51, 0.29]
Week 60	146	14.27 (21.17)	16.32 3.60 (1.61) (21.93)	29	14.37 (21.23)	9.77 (14.45) -3.39 (3.57)	6.99 [-0.70, 14.68], 0.075	0.36 [-0.04, 0.76]
Week 72	147	13.95 (21.46)	15.42 2.38 (1.60) (23.17)	25	15.33 (22.01)	21.33 8.68 (3.78) (31.37)	-6.30 [-14.36, 1.75], 0.125	-0.33 [-0.76, 0.10]
Week 84	145	12.99 (20.08)	14.25 2.27 (1.61) (21.60)	25	15.33 (22.01)	10.67 -1.96 (3.78) (16.58)	4.23 [-3.83, 12.30], 0.303	0.22 [-0.20, 0.65]
Week 96	137	12.77 (20.44)	14.72 2.79 (1.65) (22.60)	23	13.04 (17.38)	10.14 -1.07 (3.90) (13.05)	3.86 [-4.45, 12.17], 0.362	0.20 [-0.24, 0.65]
Week 108	115	12.32 (20.12)	15.22 2.80 (1.76) (23.53)	18	12.04 (17.90)	4.63 (9.58) -5.59 (4.30)	8.39 [-0.72, 17.50], 0.071	0.46 [-0.04, 0.95]
Week 120	104	12.98 (21.28)	16.19 3.24 (1.83) (24.30)	15	15.56 (19.38)	7.78 (15.26) -2.27 (4.64)	5.51 [-4.27, 15.29], 0.269	0.30 [-0.24, 0.85]
Week 132	85	12.94 (19.82)	16.86 4.63 (1.98) (24.33)	13	16.67 (20.41)	11.54 0.74 (4.93) (17.19)	3.88 [-6.54, 14.30], 0.465	0.22 [-0.37, 0.80]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:48

TABLE 5.3.9.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	20.79 (26.02)	NE (NE)	1.81 (1.49)	118	20.34 (23.18)	NE (NE)	2.52 (1.50)	-0.71 [-4.89, 3.47], 0.737	-0.04 [-0.31, 0.22]
Day 29	99	20.54 (25.40)	20.20 (23.84)	0.32 (2.13)	105	21.27 (23.96)	16.67 (21.18)	-3.86 (2.05)	4.18 [-1.63, 9.99], 0.158	0.20 [-0.08, 0.47]
Week 12	100	20.33 (26.12)	19.17 (20.01)	-0.20 (2.13)	110	18.18 (21.36)	17.42 (24.04)	-1.48 (2.02)	1.29 [-4.48, 7.05], 0.662	0.06 [-0.21, 0.33]
Week 24	93	21.33 (26.74)	21.86 (23.95)	1.21 (2.19)	110	18.94 (21.71)	23.64 (27.03)	4.39 (2.02)	-3.18 [-9.03, 2.66], 0.286	-0.15 [-0.43, 0.13]
Week 36	91	20.88 (25.89)	22.89 (24.55)	2.75 (2.21)	102	17.48 (20.23)	22.39 (24.76)	4.47 (2.08)	-1.72 [-7.68, 4.24], 0.571	-0.08 [-0.36, 0.20]
Week 48	85	20.59 (26.06)	19.41 (20.22)	0.58 (2.26)	95	17.72 (21.31)	21.75 (24.44)	3.84 (2.14)	-3.27 [-9.37, 2.84], 0.295	-0.16 [-0.45, 0.14]
Week 60	78	21.79 (25.67)	22.65 (27.26)	2.52 (2.34)	81	17.90 (20.37)	21.40 (24.89)	4.05 (2.27)	-1.53 [-7.93, 4.87], 0.639	-0.07 [-0.39, 0.24]
Week 72	73	20.78 (26.17)	17.58 (22.89)	-1.72 (2.39)	72	15.51 (20.23)	20.37 (24.58)	2.77 (2.38)	-4.49 [-11.13, 2.14], 0.184	-0.22 [-0.55, 0.11]
Week 84	67	22.14 (26.49)	20.40 (24.76)	1.15 (2.47)	61	15.03 (19.65)	18.58 (21.10)	1.33 (2.54)	-0.17 [-7.16, 6.81], 0.962	-0.01 [-0.36, 0.34]
Week 96	63	22.22 (27.44)	23.02 (27.83)	3.18 (2.53)	61	14.48 (19.12)	18.58 (24.17)	1.71 (2.55)	1.47 [-5.61, 8.55], 0.684	0.07 [-0.28, 0.42]
Week 108	53	22.64 (28.14)	23.58 (28.20)	3.31 (2.70)	45	16.30 (20.87)	21.48 (25.28)	5.42 (2.86)	-2.12 [-9.86, 5.63], 0.592	-0.11 [-0.51, 0.29]
Week 120	45	22.96 (26.42)	26.30 (25.00)	4.84 (2.89)	28	18.45 (23.28)	16.07 (24.63)	0.55 (3.49)	4.29 [-4.60, 13.19], 0.344	0.23 [-0.25, 0.70]
Week 132	39	23.08 (26.93)	24.79 (25.90)	2.30 (3.06)	25	16.00 (17.00)	10.67 (19.77)	-2.45 (3.68)	4.76 [-4.68, 14.19], 0.323	0.25 [-0.25, 0.75]
Week 144	37	22.52 (27.28)	24.32 (25.64)	1.58 (3.13)	16	12.50 (24.72)	12.50 (17.74)	0.94 (4.52)	0.64 [-10.21, 11.49], 0.908	0.03 [-0.55, 0.62]
Week 156	28	22.99 (30.02)	26.19 (32.53)	3.53 (3.53)	13	6.41 (8.44)	19.23 (24.39)	13.64 (5.12)	-10.11 [-22.52, 2.31], 0.110	-0.53 [-1.19, 0.14]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:48

TABLE 5.3.9.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.7708
Geographic Region	0.8191
Volume of Disease	0.6651

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:48

TABLE 5.3.10.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	121 (56.8%)	92 (43.2%)	19.72 (1.26)	14.00 [10.78; 19.35]	1.03 [0.77; 1.38]	0.8292	0.2109
Docetaxel + NSAA + ADT	149	74 (49.7%)	75 (50.3%)	14.07 (0.91)	11.83 [6.05; 23.03]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	61 (63.5%)	35 (36.5%)	14.76 (1.33)	14.00 [5.88; 16.92]	1.69 [0.80; 3.56]	0.1605	0.2109
Docetaxel + NSAA + ADT	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	10.06 (1.33)	NE [5.55; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	36 (59.0%)	25 (41.0%)	15.36 (1.90)	8.44 [5.55; 19.61]	1.22 [0.71; 2.09]	0.4693	0.9587
Docetaxel + NSAA + ADT	48	22 (45.8%)	26 (54.2%)	14.74 (1.68)	19.42 [5.52; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	24 (55.8%)	19 (44.2%)	20.05 (2.97)	11.07 [5.52; 42.05]	1.17 [0.57; 2.41]	0.6609	0.9587
Docetaxel + NSAA + ADT	24	11 (45.8%)	13 (54.2%)	7.90 (0.89)	11.07 [5.19; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	122 (59.5%)	83 (40.5%)	15.83 (0.89)	16.30 [11.01; 19.35]	1.11 [0.80; 1.56]	0.5299	0.9587
Docetaxel + NSAA + ADT	99	49 (49.5%)	50 (50.5%)	13.74 (1.07)	14.23 [5.65; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	110 (56.4%)	85 (43.6%)	19.78 (1.34)	16.30 [8.41; 19.35]	1.49 [0.89; 2.49]	0.1260	0.3622
Docetaxel + NSAA + ADT	45	17 (37.8%)	28 (62.2%)	16.76 (1.72)	25.03 [5.62; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	72 (63.2%)	42 (36.8%)	15.50 (1.26)	13.90 [8.41; 16.92]	1.12 [0.80; 1.57]	0.5183	0.3622
Docetaxel + NSAA + ADT	126	65 (51.6%)	61 (48.4%)	12.67 (0.90)	11.07 [5.65; 19.42]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:48

TABLE 5.3.10.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	9.65 (16.28)	NE (NE)	7.57 (0.97)	135	9.88 (19.56)	NE (NE)	6.20 (1.23)	1.37 [-1.70, 4.45], 0.380	0.10 [-0.12, 0.32]
Day 29	180	9.58 (16.30)	11.85 (19.18)	2.88 (1.41)	118	8.96 (18.26)	11.58 (19.18)	2.58 (1.72)	0.30 [-4.07, 4.68], 0.892	0.02 [-0.22, 0.25]
Week 12	178	9.58 (16.30)	13.30 (20.15)	4.18 (1.42)	125	8.92 (17.54)	16.53 (22.65)	7.66 (1.69)	-3.48 [-7.82, 0.85], 0.115	-0.18 [-0.41, 0.05]
Week 24	172	9.58 (16.35)	14.92 (21.71)	5.75 (1.44)	122	10.03 (19.53)	20.49 (24.41)	11.04 (1.71)	-5.29 [-9.67, -0.92], 0.018	-0.28 [-0.51, -0.05]
Week 36	166	9.27 (16.25)	15.26 (21.59)	6.50 (1.46)	115	8.41 (17.57)	15.07 (21.29)	6.63 (1.75)	-0.13 [-4.59, 4.33], 0.954	-0.01 [-0.24, 0.23]
Week 48	154	9.13 (15.84)	16.23 (21.97)	8.05 (1.49)	104	6.98 (15.12)	12.82 (20.41)	4.56 (1.81)	3.48 [-1.13, 8.10], 0.139	0.19 [-0.06, 0.44]
Week 60	155	8.82 (15.23)	17.20 (23.22)	9.07 (1.49)	93	7.99 (17.93)	13.98 (21.60)	5.36 (1.89)	3.71 [-1.01, 8.43], 0.124	0.20 [-0.06, 0.46]
Week 72	147	8.33 (15.00)	16.10 (21.49)	8.74 (1.52)	81	9.35 (19.08)	15.23 (24.18)	5.74 (1.99)	3.00 [-1.91, 7.91], 0.231	0.17 [-0.11, 0.44]
Week 84	142	7.87 (14.74)	15.26 (21.97)	9.15 (1.54)	73	8.68 (19.27)	14.16 (24.16)	5.90 (2.07)	3.25 [-1.82, 8.31], 0.209	0.18 [-0.10, 0.46]
Week 96	132	8.46 (15.12)	16.41 (23.84)	8.77 (1.58)	71	7.51 (18.85)	14.55 (23.05)	7.10 (2.10)	1.67 [-3.48, 6.82], 0.525	0.09 [-0.20, 0.38]
Week 108	109	7.58 (14.03)	15.90 (23.83)	8.30 (1.70)	56	7.74 (20.09)	14.88 (23.72)	7.48 (2.30)	0.82 [-4.78, 6.43], 0.774	0.05 [-0.28, 0.37]
Week 120	100	6.27 (13.09)	14.33 (21.84)	7.69 (1.76)	38	8.77 (21.48)	13.16 (19.82)	5.35 (2.71)	2.34 [-4.00, 8.68], 0.469	0.14 [-0.24, 0.51]
Week 132	86	7.95 (14.29)	15.89 (22.71)	8.42 (1.86)	34	7.84 (20.20)	13.73 (24.78)	6.87 (2.84)	1.54 [-5.11, 8.20], 0.650	0.09 [-0.31, 0.49]
Week 144	69	7.98 (14.33)	15.94 (22.59)	8.32 (2.04)	24	6.94 (16.97)	13.89 (19.45)	7.93 (3.31)	0.39 [-7.23, 8.00], 0.921	0.02 [-0.44, 0.49]
Week 156	65	6.15 (13.03)	16.41 (24.38)	10.19 (2.11)	17	5.88 (13.10)	7.84 (14.57)	2.53 (3.89)	7.66 [-0.97, 16.28], 0.082	0.47 [-0.07, 1.01]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:49

TABLE 5.3.10.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	87	13.79 (21.30)	NE (NE)	18	7.41 (14.26)	NE (NE) / 5.80 (4.01)	3.73 [-5.06, 12.51], 0.402	0.21 [-0.29, 0.72]
Day 29	82	13.01 (20.12)	17.07 (23.57) 4.26 (2.44)	17	7.84 (14.57)	7.84 (18.74) / -2.13 (5.35)	6.39 [-5.21, 18.00], 0.279	0.29 [-0.24, 0.81]
Week 12	81	14.23 (21.62)	23.87 (26.48) 11.20 (2.45)	17	7.84 (14.57)	17.65 (26.66) / 9.72 (5.35)	1.48 [-10.14, 13.10], 0.802	0.07 [-0.46, 0.59]
Week 24	77	13.92 (21.09)	18.61 (25.07) 7.22 (2.49)	17	5.88 (13.10)	21.57 (28.73) / 13.19 (5.37)	-5.97 [-17.67, 5.73], 0.316	-0.27 [-0.79, 0.26]
Week 36	80	13.33 (20.95)	19.58 (24.70) 7.88 (2.47)	14	4.44 (11.73)	9.52 (20.37) / 5.48 (5.73)	2.40 [-9.93, 14.74], 0.702	0.11 [-0.46, 0.68]
Week 48	72	13.06 (20.51)	16.67 (23.07) 5.68 (2.55)	16	6.25 (13.44)	16.67 (24.34) / 7.87 (5.47)	-2.19 [-14.11, 9.73], 0.718	-0.10 [-0.64, 0.44]
Week 60	67	11.76 (18.90)	18.41 (22.68) 10.03 (2.60)	12	5.13 (12.52)	13.89 (22.29) / 7.94 (6.05)	2.09 [-10.84, 15.03], 0.750	0.10 [-0.52, 0.71]
Week 72	70	10.80 (19.33)	20.48 (22.19) 11.82 (2.57)	13	7.14 (14.19)	20.51 (25.60) / 7.98 (5.83)	3.84 [-8.69, 16.36], 0.547	0.18 [-0.41, 0.77]
Week 84	68	12.25 (20.69)	22.55 (21.11) 12.07 (2.59)	12	11.11 (16.41)	16.67 (22.47) / 1.05 (5.96)	11.01 [-1.78, 23.81], 0.091	0.52 [-0.10, 1.14]
Week 96	65	13.13 (20.98)	26.15 (25.34) 15.59 (2.62)	12	11.11 (16.41)	16.67 (22.47) / 1.11 (5.96)	14.48 [1.66, 27.30], 0.027	0.69 [0.06, 1.31]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:49

TABLE 5.3.10.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	8.64 (14.74)	NE (NE)	10.15 (2.09)	43	10.85 (17.40)	NE (NE)	6.67 (2.44)	3.48 [-2.90, 9.85], 0.281	0.22 [-0.18, 0.62]
Day 29	52	8.97 (14.93)	14.74 (24.18)	6.59 (2.90)	37	9.01 (16.94)	11.71 (17.94)	2.97 (3.38)	3.61 [-5.16, 12.39], 0.418	0.17 [-0.25, 0.59]
Week 12	50	9.33 (15.12)	15.33 (19.30)	6.78 (2.94)	40	10.57 (17.38)	16.67 (21.35)	6.80 (3.30)	-0.02 [-8.71, 8.68], 0.997	0.00 [-0.42, 0.41]
Week 24	48	9.03 (14.97)	17.36 (21.73)	9.33 (2.99)	40	10.57 (17.38)	20.83 (25.81)	10.93 (3.31)	-1.60 [-10.37, 7.16], 0.719	-0.08 [-0.50, 0.34]
Week 36	47	8.33 (14.59)	19.86 (23.73)	12.55 (3.01)	36	8.33 (16.67)	14.81 (21.74)	5.93 (3.43)	6.62 [-2.35, 15.59], 0.148	0.32 [-0.12, 0.75]
Week 48	44	8.33 (14.60)	15.15 (23.24)	7.02 (3.08)	30	6.67 (16.14)	16.67 (20.99)	7.42 (3.66)	-0.40 [-9.81, 9.01], 0.933	-0.02 [-0.48, 0.44]
Week 60	41	7.32 (13.97)	23.58 (26.08)	17.13 (3.16)	27	7.41 (16.88)	11.11 (18.49)	2.60 (3.80)	14.53 [4.82, 24.23], 0.003	0.72 [0.22, 1.22]
Week 72	44	8.33 (14.60)	19.70 (23.09)	12.46 (3.08)	22	7.58 (17.61)	16.67 (22.42)	7.21 (4.10)	5.25 [-4.82, 15.32], 0.306	0.26 [-0.25, 0.78]
Week 84	43	8.53 (14.72)	19.38 (23.27)	11.80 (3.10)	21	7.94 (17.97)	15.87 (24.99)	7.08 (4.17)	4.72 [-5.50, 14.93], 0.364	0.24 [-0.29, 0.76]
Week 96	39	8.55 (14.75)	15.38 (20.01)	7.75 (3.21)	18	7.41 (18.28)	20.37 (25.92)	10.41 (4.43)	-2.66 [-13.40, 8.08], 0.627	-0.14 [-0.70, 0.42]
Week 108	34	9.52 (15.28)	19.61 (26.10)	10.09 (3.37)	13	7.69 (19.97)	15.38 (25.88)	5.37 (5.04)	4.72 [-7.19, 16.63], 0.437	0.25 [-0.39, 0.89]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:49

TABLE 5.3.10.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	40	10.00 (17.21)	NE (NE) 7.61 (2.20)	21	12.70 (22.30)	NE (NE) 3.35 (3.07)	4.25 [-3.30, 11.81], 0.264	0.29 [-0.24, 0.82]
Day 29	39	10.26 (17.36)	11.11 (19.25) 1.01 (3.03)	17	13.73 (23.74)	7.84 (14.57) -4.30 (4.48)	5.31 [-5.32, 15.95], 0.326	0.28 [-0.29, 0.85]
Week 12	38	10.53 (17.51)	16.67 (24.20) 6.09 (3.06)	19	10.00 (19.04)	17.54 (20.39) 6.86 (4.30)	-0.78 [-11.18, 9.63], 0.883	-0.04 [-0.59, 0.51]
Week 24	36	11.11 (17.82)	17.59 (24.54) 7.84 (3.13)	18	9.26 (19.15)	18.52 (20.52) 9.05 (4.38)	-1.20 [-11.82, 9.41], 0.823	-0.06 [-0.63, 0.50]
Week 36	35	10.48 (17.66)	18.10 (26.00) 7.85 (3.16)	18	9.26 (19.15)	16.67 (23.57) 7.58 (4.38)	0.27 [-10.38, 10.92], 0.960	0.01 [-0.55, 0.58]
Week 48	31	9.37 (15.23)	18.28 (24.10) 9.12 (3.28)	18	7.41 (18.28)	11.11 (19.80) 2.96 (4.39)	6.16 [-4.66, 16.97], 0.263	0.33 [-0.26, 0.91]
Week 60	29	8.89 (17.36)	14.94 (22.86) 9.99 (3.39)	11	5.13 (18.49)	15.15 (22.92) 8.85 (5.25)	1.14 [-11.10, 13.37], 0.855	0.06 [-0.63, 0.76]
Week 72	29	6.90 (13.74)	13.79 (18.93) 8.65 (3.38)	15	8.89 (19.79)	6.67 (13.80) -2.35 (4.67)	11.00 [-0.35, 22.35], 0.058	0.59 [-0.04, 1.23]
Week 84	28	7.14 (13.93)	17.86 (24.82) 10.93 (3.42)	12	11.11 (21.71)	8.33 (15.08) -1.60 (5.07)	12.53 [0.46, 24.59], 0.042	0.69 [0.00, 1.38]
Week 96	27	7.41 (14.12)	13.58 (19.08) 6.98 (3.46)	13	10.26 (21.01)	12.82 (21.68) 3.11 (4.92)	3.86 [-7.98, 15.71], 0.521	0.21 [-0.45, 0.87]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:49

TABLE 5.3.10.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	11.84 (19.13)	NE (NE)	8.04 (1.06)	89	8.24 (18.99)	NE (NE)	6.42 (1.59)	1.62 [-2.14, 5.38], 0.397	0.11 [-0.14, 0.36]
Day 29	171	11.24 (18.46)	13.65	2.92 (1.52)	81	7.72 (16.81)	11.52	2.97 (2.20)	-0.05 [-5.31, 5.20], 0.984	0.00 [-0.27, 0.26]
Week 12	171	11.62 (19.20)	16.96	6.33 (1.52)	83	7.63 (16.73)	16.47	8.62 (2.19)	-2.29 [-7.53, 2.95], 0.392	-0.11 [-0.38, 0.15]
Week 24	165	11.44 (18.91)	15.35	4.91 (1.54)	81	9.05 (19.73)	20.99	11.99 (2.20)	-7.08 [-12.36, -1.80], 0.009	-0.36 [-0.62, -0.09]
Week 36	164	11.24 (18.91)	15.45	5.13 (1.54)	75	7.46 (16.86)	13.78	6.33 (2.27)	-1.20 [-6.60, 4.19], 0.662	-0.06 [-0.33, 0.21]
Week 48	151	11.18 (18.72)	16.34	6.89 (1.59)	72	6.85 (13.56)	12.50	4.26 (2.30)	2.63 [-2.87, 8.13], 0.349	0.13 [-0.15, 0.41]
Week 60	152	10.53 (16.91)	16.45	7.02 (1.58)	67	8.21 (17.53)	14.93	6.27 (2.36)	0.76 [-4.82, 6.34], 0.790	0.04 [-0.25, 0.33]
Week 72	144	9.82 (17.58)	17.59	9.18 (1.61)	57	9.60 (18.62)	18.13	7.78 (2.49)	1.40 [-4.43, 7.23], 0.637	0.07 [-0.23, 0.38]
Week 84	139	9.93 (18.15)	17.03	9.18 (1.63)	52	8.97 (18.80)	15.38	6.06 (2.58)	3.12 [-2.88, 9.11], 0.308	0.16 [-0.15, 0.48]
Week 96	131	10.95 (18.63)	22.14 (26.67)	12.72 (1.67)	52	7.69 (18.22)	13.46 (22.15)	5.49 (2.58)	7.23 [1.19, 13.27], 0.019	0.38 [0.06, 0.71]
Week 108	109	10.00 (18.37)	19.88 (25.30)	10.33 (1.78)	43	7.75 (19.02)	17.05 (24.53)	9.05 (2.78)	1.28 [-5.19, 7.75], 0.697	0.07 [-0.28, 0.42]
Week 120	102	9.15 (18.26)	18.30	9.88 (1.82)	30	7.78 (20.87)	13.33 (20.72)	5.29 (3.21)	4.58 [-2.65, 11.82], 0.214	0.26 [-0.15, 0.66]
Week 132	84	10.08 (17.01)	19.84 (26.44)	10.74 (1.96)	25	9.33 (22.61)	17.33 (27.42)	8.40 (3.45)	2.34 [-5.45, 10.14], 0.556	0.13 [-0.31, 0.58]
Week 144	73	10.67 (17.47)	17.35	6.91 (2.08)	17	3.92 (11.07)	9.80 (15.66)	6.29 (4.12)	0.62 [-8.45, 9.70], 0.893	0.04 [-0.49, 0.56]
Week 156	67	6.97 (14.84)	17.91 (24.84)	10.39 (2.17)	13	5.13 (12.52)	5.13 (12.52)	1.05 (4.64)	9.34 [-0.63, 19.31], 0.066	0.55 [-0.05, 1.15]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:50

TABLE 5.3.10.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	172	11.05 (18.40)	NE (NE)	7.57 (1.05)	38	7.89 (14.36)	NE (NE)	2.42 (2.30)	5.15 [0.16, 10.15], 0.043	0.36 [0.01, 0.71]
Day 29	163	10.98 (18.13)	13.50 (20.50)	2.91 (1.49)	34	6.86 (13.68)	7.84 (16.53)	0.22 (3.25)	2.69 [-4.34, 9.72], 0.453	0.14 [-0.23, 0.51]
Week 12	160	11.25 (18.60)	15.21 (21.75)	4.60 (1.51)	37	8.11 (14.50)	14.41 (18.49)	5.65 (3.16)	-1.04 [-7.92, 5.83], 0.766	-0.05 [-0.41, 0.30]
Week 24	158	11.25 (18.65)	16.03 (22.17)	5.45 (1.51)	33	7.07 (13.84)	17.17 (18.86)	8.90 (3.29)	-3.46 [-10.57, 3.66], 0.341	-0.18 [-0.56, 0.19]
Week 36	156	10.76 (18.53)	17.31 (23.49)	7.23 (1.52)	30	7.53 (14.17)	7.78 (16.80)	0.53 (3.40)	6.70 [-0.63, 14.02], 0.073	0.36 [-0.04, 0.75]
Week 48	143	10.27 (17.75)	16.78 (21.98)	7.15 (1.56)	29	8.05 (14.52)	6.90 (13.74)	-2.05 (3.44)	9.20 [1.78, 16.62], 0.015	0.49 [0.09, 0.90]
Week 60	144	9.43 (16.53)	17.59 (22.28)	9.26 (1.56)	27	8.05 (14.52)	8.64 (17.52)	0.31 (3.53)	8.96 [1.39, 16.52], 0.020	0.48 [0.07, 0.90]
Week 72	145	9.36 (16.95)	18.39 (21.49)	9.87 (1.56)	24	9.33 (15.28)	19.44 (32.48)	8.91 (3.67)	0.95 [-6.87, 8.78], 0.811	0.05 [-0.38, 0.48]
Week 84	144	9.43 (17.44)	18.06 (22.26)	9.38 (1.56)	25	9.33 (15.28)	9.33 (18.05)	-0.69 (3.62)	10.08 [2.34, 17.81], 0.011	0.55 [0.12, 0.98]
Week 96	134	10.46 (17.97)	18.41 (24.03)	8.99 (1.60)	23	7.25 (14.06)	8.70 (14.97)	0.88 (3.73)	8.11 [0.14, 16.08], 0.046	0.45 [0.00, 0.89]
Week 108	113	10.14 (18.30)	19.17 (24.32)	9.45 (1.69)	18	5.56 (12.78)	12.96 (16.72)	7.01 (4.09)	2.44 [-6.26, 11.14], 0.582	0.14 [-0.36, 0.64]
Week 120	103	9.62 (18.39)	15.53 (21.30)	6.70 (1.75)	15	4.44 (11.73)	4.44 (11.73)	-1.88 (4.40)	8.58 [-0.72, 17.87], 0.070	0.50 [-0.05, 1.04]
Week 132	83	9.80 (16.92)	18.47 (20.33)	9.89 (1.89)	13	5.13 (12.52)	7.69 (14.62)	1.25 (4.66)	8.64 [-1.23, 18.51], 0.086	0.51 [-0.08, 1.10]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:50

TABLE 5.3.10.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	10.79 (17.60)	NE (NE)	10.12 (1.44)	115	10.14 (20.32)	NE (NE)	7.17 (1.46)	2.95 [-1.08, 6.99], 0.151	0.19 [-0.07, 0.46]
Day 29	99	10.10 (16.81)	13.47 (21.25)	3.97 (2.06)	101	9.48 (18.98)	12.21 (19.85)	2.40 (2.01)	1.57 [-4.08, 7.22], 0.586	0.08 [-0.20, 0.35]
Week 12	99	10.67 (17.65)	18.86 (24.36)	9.15 (2.06)	105	9.03 (18.07)	17.46 (24.50)	8.38 (1.99)	0.77 [-4.85, 6.39], 0.788	0.04 [-0.24, 0.31]
Week 24	91	10.39 (17.01)	16.12 (24.02)	7.21 (2.12)	106	10.28 (20.17)	21.70 (26.44)	11.91 (1.98)	-4.71 [-10.41, 0.99], 0.105	-0.23 [-0.51, 0.05]
Week 36	90	10.26 (16.99)	15.56 (21.32)	6.09 (2.13)	99	8.08 (17.88)	16.50 (22.02)	8.16 (2.04)	-2.07 [-7.87, 3.72], 0.483	-0.10 [-0.39, 0.18]
Week 48	83	10.59 (17.22)	15.66 (22.89)	7.09 (2.20)	91	6.52 (15.02)	15.38 (22.39)	7.24 (2.11)	-0.15 [-6.14, 5.84], 0.962	-0.01 [-0.30, 0.29]
Week 60	78	10.26 (16.39)	17.52 (24.46)	9.17 (2.25)	78	7.50 (18.35)	15.81 (22.62)	7.18 (2.23)	1.99 [-4.23, 8.20], 0.531	0.10 [-0.21, 0.41]
Week 72	72	8.68 (15.74)	15.74 (22.36)	9.06 (2.32)	70	8.92 (19.48)	14.76 (20.96)	5.06 (2.31)	4.00 [-2.42, 10.43], 0.222	0.20 [-0.13, 0.53]
Week 84	66	8.96 (15.98)	16.67 (21.28)	10.61 (2.39)	60	8.89 (20.23)	16.67 (25.67)	7.46 (2.46)	3.15 [-3.57, 9.88], 0.358	0.16 [-0.19, 0.51]
Week 96	63	8.99 (16.07)	22.22 (26.10)	14.74 (2.43)	60	8.33 (20.00)	17.22 (24.92)	8.09 (2.46)	6.65 [-0.14, 13.43], 0.055	0.34 [-0.01, 0.70]
Week 108	53	8.18 (14.48)	20.75 (27.91)	12.13 (2.60)	45	8.89 (21.79)	17.04 (27.18)	7.64 (2.76)	4.49 [-2.94, 11.92], 0.236	0.24 [-0.16, 0.64]
Week 120	45	9.63 (15.28)	26.67 (28.07)	17.90 (2.77)	28	9.52 (23.76)	16.67 (21.28)	7.35 (3.37)	10.55 [1.99, 19.11], 0.016	0.58 [0.09, 1.06]
Week 132	39	11.11 (15.92)	23.93 (31.48)	12.20 (2.95)	25	8.00 (22.11)	16.00 (27.42)	8.65 (3.55)	3.54 [-5.51, 12.60], 0.443	0.19 [-0.31, 0.70]
Week 144	36	10.81 (15.82)	21.30 (25.39)	9.25 (3.05)	16	6.25 (18.13)	10.42 (20.07)	5.37 (4.35)	3.88 [-6.58, 14.33], 0.467	0.21 [-0.38, 0.81]
Week 156	29	9.20 (15.16)	19.54 (26.00)	13.11 (3.33)	13	2.56 (9.25)	10.26 (16.01)	5.44 (4.93)	7.67 [-3.99, 19.33], 0.197	0.42 [-0.24, 1.08]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:50

TABLE 5.3.10.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.4240
Geographic Region	0.5063
Volume of Disease	0.4379

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:50

TABLE 5.3.11.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Insomnia (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	119 (55.9%)	94 (44.1%)	19.02 (1.36)	8.44 [5.59; 19.38]	0.99 [0.74; 1.33]	0.9626	0.1636
Docetaxel + NSAA + ADT	149	80 (53.7%)	69 (46.3%)	18.61 (1.64)	8.31 [5.55; 16.56]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	54 (56.3%)	42 (43.8%)	19.11 (1.95)	13.83 [5.55; 30.39]	0.60 [0.33; 1.10]	0.0950	0.1636
Docetaxel + NSAA + ADT	22	14 (63.6%)	8 (36.4%)	4.69 (0.76)	4.21 [1.22; 8.31]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	35 (57.4%)	26 (42.6%)	10.90 (1.51)	5.65 [2.63; 10.84]	1.38 [0.81; 2.36]	0.2298	0.0441
Docetaxel + NSAA + ADT	48	23 (47.9%)	25 (52.1%)	8.50 (0.86)	8.61 [3.06; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	28 (65.1%)	15 (34.9%)	15.72 (2.86)	4.27 [1.08; 19.38]	1.52 [0.77; 3.02]	0.2235	0.0441
Docetaxel + NSAA + ADT	24	12 (50.0%)	12 (50.0%)	21.95 (4.30)	8.54 [5.39; 41.66]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	110 (53.7%)	95 (46.3%)	20.77 (1.36)	16.49 [8.34; 30.39]	0.72 [0.52; 0.99]	0.0425	0.0441
Docetaxel + NSAA + ADT	99	59 (59.6%)	40 (40.4%)	12.18 (1.27)	5.59 [3.02; 10.87]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	112 (57.4%)	83 (42.6%)	18.56 (1.41)	8.34 [5.32; 16.66]	1.25 [0.77; 2.03]	0.3590	0.1200
Docetaxel + NSAA + ADT	45	20 (44.4%)	25 (55.6%)	10.23 (1.15)	13.90 [4.99; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	61 (53.5%)	53 (46.5%)	19.63 (1.81)	11.17 [5.78; 25.07]	0.78 [0.55; 1.10]	0.1521	0.1200
Docetaxel + NSAA + ADT	126	74 (58.7%)	52 (41.3%)	16.35 (1.75)	5.78 [5.39; 8.51]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:51

TABLE 5.3.11.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	188	25.89 (26.10)	NE (NE)	3.55 (1.35)	136	29.90 (28.77)	NE (NE)	2.45 (1.68)	1.10 [-3.15, 5.35], 0.611	0.06 [-0.16, 0.28]
Day 29	177	25.33 (25.56)	32.77 (31.68)	6.53 (1.87)	119	31.67 (28.29)	32.21 (28.76)	3.27 (2.25)	3.26 [-2.49, 9.01], 0.266	0.13 [-0.10, 0.36]
Week 12	177	25.56 (26.39)	32.96 (29.08)	6.44 (1.87)	126	29.13 (28.48)	35.45 (28.20)	7.38 (2.21)	-0.94 [-6.63, 4.75], 0.745	-0.04 [-0.27, 0.19]
Week 24	170	25.58 (26.08)	31.57 (27.68)	5.35 (1.89)	123	29.00 (28.93)	36.59 (27.47)	9.06 (2.23)	-3.72 [-9.46, 2.03], 0.204	-0.15 [-0.38, 0.08]
Week 36	164	25.35 (25.93)	29.07 (26.92)	2.70 (1.92)	115	29.86 (28.74)	33.62 (28.10)	5.31 (2.29)	-2.61 [-8.47, 3.25], 0.382	-0.11 [-0.34, 0.13]
Week 48	155	24.73 (26.00)	29.89 (28.97)	4.23 (1.95)	103	29.84 (29.21)	31.39 (27.94)	3.27 (2.37)	0.95 [-5.08, 6.99], 0.756	0.04 [-0.21, 0.29]
Week 60	153	24.68 (26.35)	27.67 (28.04)	2.91 (1.96)	95	28.82 (29.27)	31.93 (25.69)	3.92 (2.44)	-1.01 [-7.15, 5.14], 0.747	-0.04 [-0.30, 0.21]
Week 72	144	24.89 (26.21)	25.69 (25.46)	1.14 (2.00)	81	28.46 (29.22)	25.93 (29.34)	-1.16 (2.57)	2.30 [-4.10, 8.70], 0.480	0.10 [-0.17, 0.37]
Week 84	138	25.35 (26.31)	25.60 (25.88)	1.80 (2.03)	73	29.22 (28.84)	30.14 (26.16)	2.09 (2.67)	-0.29 [-6.87, 6.30], 0.932	-0.01 [-0.30, 0.27]
Week 96	131	24.75 (26.25)	27.99 (25.43)	2.28 (2.06)	71	27.23 (28.35)	27.23 (23.44)	1.27 (2.70)	1.01 [-5.65, 7.68], 0.765	0.04 [-0.25, 0.33]
Week 108	105	26.54 (26.87)	30.48 (30.35)	3.86 (2.22)	56	30.36 (27.91)	27.98 (26.80)	1.29 (2.95)	2.57 [-4.68, 9.82], 0.487	0.11 [-0.21, 0.44]
Week 120	99	25.93 (27.99)	30.64 (28.04)	4.34 (2.27)	38	34.21 (26.27)	26.32 (25.89)	-0.86 (3.47)	5.20 [-2.94, 13.34], 0.211	0.24 [-0.14, 0.61]
Week 132	85	27.59 (28.85)	32.16 (25.43)	5.49 (2.40)	34	32.35 (23.90)	28.43 (29.74)	2.38 (3.61)	3.11 [-5.40, 11.62], 0.474	0.14 [-0.25, 0.54]
Week 144	68	25.82 (29.92)	29.90 (25.20)	2.07 (2.62)	24	34.72 (26.88)	20.83 (19.19)	-3.71 (4.21)	5.78 [-4.00, 15.56], 0.246	0.27 [-0.19, 0.74]
Week 156	64	25.52 (28.94)	28.12 (26.04)	0.58 (2.68)	17	29.41 (26.04)	25.49 (22.14)	0.80 (4.87)	-0.22 [-11.13, 10.69], 0.968	-0.01 [-0.55, 0.52]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:51

TABLE 5.3.11.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	21.59 (28.61)	NE (NE) 3.75 (1.72)	18	20.37 (23.26)	NE (NE) 8.06 (3.80)	-4.31 [-12.59, 3.96], 0.304	-0.26 [-0.77, 0.25]
Day 29	80	20.88 (27.40)	28.75 (30.81) 8.36 (2.57)	17	19.61 (23.74)	27.45 (17.62) 6.70 (5.59)	1.66 [-10.44, 13.76], 0.787	0.07 [-0.45, 0.59]
Week 12	83	21.29 (28.79)	26.10 (29.47) 4.89 (2.54)	17	17.65 (20.81)	25.49 (30.11) 7.79 (5.60)	-2.90 [-14.99, 9.18], 0.637	-0.12 [-0.65, 0.40]
Week 24	80	21.25 (28.19)	28.33 (32.30) 7.19 (2.58)	17	19.61 (23.74)	39.22 (35.81) 18.96 (5.60)	-11.78 [-23.89, 0.34], 0.057	-0.50 [-1.03, 0.02]
Week 36	81	20.58 (27.67)	23.87 (27.50) 3.24 (2.56)	15	22.22 (24.12)	31.11 (23.46) 10.05 (5.86)	-6.81 [-19.39, 5.76], 0.287	-0.30 [-0.85, 0.26]
Week 48	74	21.33 (28.81)	21.17 (27.90) -0.44 (2.65)	15	20.83 (23.96)	24.44 (19.79) 5.56 (5.87)	-6.00 [-18.65, 6.64], 0.351	-0.26 [-0.82, 0.30]
Week 60	68	18.36 (25.91)	20.59 (27.64) 1.93 (2.73)	13	20.51 (25.60)	25.64 (24.17) 3.74 (6.18)	-1.81 [-15.09, 11.47], 0.789	-0.08 [-0.67, 0.51]
Week 72	71	20.37 (28.28)	22.54 (28.04) 1.06 (2.69)	14	19.05 (25.20)	30.95 (24.33) 9.76 (6.02)	-8.71 [-21.66, 4.25], 0.187	-0.38 [-0.96, 0.19]
Week 84	67	19.61 (27.16)	21.89 (24.31) 2.22 (2.75)	12	22.22 (25.95)	27.78 (19.25) 3.28 (6.37)	-1.05 [-14.69, 12.58], 0.879	-0.05 [-0.66, 0.57]
Week 96	62	20.20 (27.97)	25.27 (29.37) 5.32 (2.83)	12	19.44 (26.43)	27.78 (19.25) 6.74 (6.37)	-1.42 [-15.11, 12.27], 0.838	-0.06 [-0.68, 0.55]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:51

TABLE 5.3.11.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	26.54 (25.39)	NE (NE)	5.84 (2.82)	44	31.82 (30.46)	NE (NE)	3.77 (3.26)	2.08 [-6.49, 10.65], 0.632	0.10 [-0.30, 0.49]
Day 29	51	26.28 (25.85)	39.87 (34.65)	12.42 (3.81)	38	32.46 (28.46)	32.46 (26.27)	2.83 (4.37)	9.59 [-1.85, 21.02], 0.100	0.35 [-0.07, 0.77]
Week 12	50	26.67 (26.08)	36.67 (30.30)	8.79 (3.84)	41	31.71 (30.69)	40.65 (34.57)	11.10 (4.27)	-2.30 [-13.62, 9.02], 0.689	-0.08 [-0.50, 0.33]
Week 24	48	27.08 (26.32)	37.50 (31.23)	9.40 (3.89)	41	32.52 (31.17)	37.40 (30.00)	9.02 (4.28)	0.38 [-11.02, 11.78], 0.948	0.01 [-0.40, 0.43]
Week 36	48	25.69 (25.95)	33.33 (32.25)	5.79 (3.90)	36	30.56 (31.24)	37.04 (31.65)	8.05 (4.46)	-2.27 [-13.94, 9.41], 0.703	-0.08 [-0.52, 0.35]
Week 48	44	25.00 (26.04)	34.85 (32.11)	6.90 (4.01)	30	27.78 (31.66)	35.56 (24.66)	6.40 (4.73)	0.50 [-11.71, 12.71], 0.936	0.02 [-0.45, 0.48]
Week 60	40	26.02 (26.37)	31.67 (34.55)	7.47 (4.13)	27	29.63 (33.76)	32.10 (25.29)	4.28 (4.91)	3.18 [-9.46, 15.83], 0.621	0.12 [-0.37, 0.61]
Week 72	44	25.76 (26.77)	25.76 (29.52)	-1.78 (4.01)	22	27.27 (33.55)	22.73 (26.00)	-4.86 (5.27)	3.08 [-9.95, 16.10], 0.643	0.12 [-0.39, 0.63]
Week 84	42	25.58 (26.06)	29.37 (26.75)	2.83 (4.07)	21	25.40 (31.46)	28.57 (21.82)	0.59 (5.37)	2.24 [-10.99, 15.48], 0.739	0.09 [-0.44, 0.61]
Week 96	39	25.64 (27.00)	29.91 (31.34)	1.91 (4.17)	18	25.93 (33.44)	29.63 (22.55)	1.97 (5.68)	-0.06 [-13.90, 13.78], 0.993	0.00 [-0.56, 0.56]
Week 108	34	28.57 (26.99)	34.31 (35.28)	4.69 (4.35)	13	30.77 (37.17)	28.21 (18.49)	-1.73 (6.44)	6.42 [-8.85, 21.69], 0.409	0.26 [-0.38, 0.91]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:51

TABLE 5.3.11.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	40	25.00 (27.99)	NE (NE) 4.65 (2.71)	21	34.92 (30.69)	NE (NE) 3.12 (3.78)	1.53 [-7.84, 10.90], 0.745	0.09 [-0.44, 0.61]
Day 29	39	25.64 (28.06)	39.32 (31.41) 13.36 (3.84)	17	41.18 (30.11)	39.22 (37.70) -0.03 (5.80)	13.39 [-0.41, 27.19], 0.057	0.54 [-0.03, 1.12]
Week 12	39	23.93 (27.52)	29.06 (28.80) 4.20 (3.86)	19	33.33 (30.59)	38.60 (27.81) 6.49 (5.50)	-2.29 [-15.63, 11.06], 0.736	-0.09 [-0.64, 0.46]
Week 24	36	24.07 (28.30)	35.19 (31.82) 9.44 (3.98)	18	33.33 (32.34)	46.30 (32.62) 16.32 (5.59)	-6.88 [-20.48, 6.71], 0.319	-0.28 [-0.85, 0.29]
Week 36	34	24.76 (28.40)	29.41 (26.92) 3.26 (4.06)	18	35.19 (31.25)	33.33 (25.57) 2.11 (5.61)	1.15 [-12.58, 14.88], 0.869	0.05 [-0.52, 0.62]
Week 48	32	28.13 (28.22)	30.21 (27.25) 2.74 (4.13)	18	33.33 (32.34)	33.33 (30.25) 2.86 (5.60)	-0.13 [-13.86, 13.61], 0.985	-0.01 [-0.58, 0.57]
Week 60	29	23.33 (26.48)	25.29 (26.21) 0.58 (4.31)	12	33.33 (33.33)	36.11 (26.43) 4.37 (6.54)	-3.79 [-19.31, 11.73], 0.631	-0.16 [-0.83, 0.51]
Week 72	29	26.44 (30.05)	24.14 (25.03) -1.24 (4.29)	15	33.33 (33.33)	24.44 (23.46) -3.72 (5.98)	2.47 [-12.06, 17.01], 0.738	0.10 [-0.52, 0.73]
Week 84	27	20.99 (26.39)	20.99 (22.92) 1.72 (4.47)	12	33.33 (34.82)	27.78 (31.25) -2.09 (6.50)	3.81 [-11.85, 19.47], 0.632	0.16 [-0.52, 0.84]
Week 96	26	21.79 (26.57)	29.49 (27.21) 7.79 (4.52)	13	33.33 (33.33)	28.21 (26.69) 1.76 (6.31)	6.04 [-9.36, 21.43], 0.441	0.26 [-0.41, 0.92]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:52

TABLE 5.3.11.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	182	23.81 (27.27)	NE (NE)	2.29 (1.26)	89	25.84 (26.47)	NE (NE)	4.20 (1.89)	-1.91 [-6.39, 2.57], 0.402	-0.11 [-0.36, 0.15]
Day 29	167	22.81 (25.94)	27.15 (29.64)	3.75 (1.81)	81	26.83 (26.93)	29.63 (25.82)	4.97 (2.59)	-1.21 [-7.43, 5.00], 0.701	-0.05 [-0.32, 0.21]
Week 12	171	23.56 (27.54)	29.43 (29.11)	5.44 (1.80)	83	24.50 (25.55)	30.12 (24.76)	5.90 (2.58)	-0.46 [-6.63, 5.71], 0.884	-0.02 [-0.28, 0.24]
Week 24	166	23.41 (26.70)	27.51 (27.70)	3.99 (1.81)	81	24.28 (25.83)	34.57 (26.59)	9.98 (2.60)	-5.99 [-12.21, 0.23], 0.059	-0.25 [-0.52, 0.01]
Week 36	163	23.03 (26.45)	25.15 (25.42)	1.63 (1.83)	76	26.75 (26.12)	31.58 (26.05)	6.12 (2.66)	-4.49 [-10.83, 1.85], 0.165	-0.19 [-0.46, 0.08]
Week 48	153	22.29 (26.96)	24.18 (27.90)	1.11 (1.87)	70	27.85 (26.65)	27.62 (27.20)	2.74 (2.74)	-1.46 [-7.97, 5.06], 0.661	-0.06 [-0.35, 0.22]
Week 60	152	21.71 (26.37)	23.90 (26.42)	1.25 (1.87)	69	26.09 (26.12)	29.95 (25.66)	3.85 (2.75)	-2.60 [-9.14, 3.94], 0.435	-0.11 [-0.40, 0.17]
Week 72	142	22.07 (26.42)	24.41 (25.70)	2.07 (1.92)	58	25.42 (25.77)	28.74 (30.87)	3.43 (2.92)	-1.36 [-8.22, 5.50], 0.697	-0.06 [-0.37, 0.25]
Week 84	136	23.33 (27.03)	23.53 (25.38)	1.40 (1.94)	52	28.21 (25.89)	30.77 (25.43)	4.13 (3.05)	-2.73 [-9.83, 4.36], 0.450	-0.12 [-0.44, 0.20]
Week 96	128	22.81 (27.02)	25.78 (25.17)	2.28 (1.99)	52	24.36 (24.80)	26.28 (22.23)	2.19 (3.04)	0.09 [-7.03, 7.22], 0.980	0.00 [-0.32, 0.33]
Week 108	107	24.46 (27.46)	25.55 (27.69)	1.07 (2.11)	42	27.13 (24.40)	32.55 (28.02)	3.21 (3.30)	-6.15 [-13.82, 1.53], 0.117	-0.28 [-0.64, 0.07]
Week 120	101	24.75 (28.15)	26.73 (26.26)	2.16 (2.16)	30	30.00 (22.06)	25.56 (24.26)	-0.30 (3.78)	2.87 [-5.66, 11.41], 0.509	0.14 [-0.27, 0.54]
Week 132	84	27.45 (28.72)	30.96 (24.15)	3.18 (2.32)	25	33.33 (21.52)	32.00 (29.63)	4.51 (4.10)	1.67 [-7.52, 10.86], 0.721	0.08 [-0.37, 0.53]
Week 144	73	25.78 (28.78)	26.48 (23.54)	2.44 (2.44)	17	31.37 (18.52)	25.49 (18.74)	1.25 (4.82)	-1.12 [-11.71, 9.46], 0.835	-0.06 [-0.58, 0.47]
Week 156	66	24.75 (28.23)	23.74 (23.94)	-0.86 (2.54)	13	28.21 (18.49)	28.21 (22.96)	2.95 (5.41)	-3.81 [-15.52, 7.90], 0.523	-0.19 [-0.79, 0.40]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:52

TABLE 5.3.11.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	171	22.81 (27.41)	NE (NE) 5.52 (1.46)	39	32.48 (27.02)	NE (NE) 3.44 (3.17)	2.09 [-4.81, 8.98], 0.552	0.10 [-0.24, 0.45]
Day 29	160	22.49 (26.93)	32.92 (32.80) 9.80 (1.95)	35	35.24 (26.74)	34.29 (31.81) 4.68 (4.19)	5.12 [-3.99, 14.23], 0.270	0.20 [-0.16, 0.57]
Week 12	161	22.49 (27.69)	31.47 (29.64) 7.68 (1.95)	37	31.53 (27.16)	33.33 (29.40) 4.55 (4.11)	3.13 [-5.83, 12.09], 0.492	0.12 [-0.23, 0.48]
Week 24	158	22.22 (27.47)	31.86 (29.94) 8.22 (1.96)	33	33.33 (27.64)	38.38 (27.79) 10.36 (4.27)	-2.15 [-11.41, 7.11], 0.649	-0.09 [-0.46, 0.29]
Week 36	156	21.87 (27.14)	26.92 (26.26) 3.75 (1.97)	31	36.56 (26.32)	34.41 (26.50) 6.22 (4.38)	-2.47 [-11.94, 7.01], 0.610	-0.10 [-0.49, 0.29]
Week 48	144	22.53 (27.75)	28.70 (28.86) 5.42 (2.02)	29	36.78 (27.23)	32.18 (30.19) 3.49 (4.47)	1.93 [-7.74, 11.60], 0.695	0.08 [-0.32, 0.48]
Week 60	144	21.15 (26.88)	25.23 (27.66) 3.82 (2.02)	29	36.78 (27.23)	35.63 (26.62) 5.39 (4.47)	-1.58 [-11.26, 8.11], 0.750	-0.06 [-0.46, 0.33]
Week 72	144	22.30 (27.79)	25.23 (25.32) 2.38 (2.02)	24	36.00 (27.08)	34.72 (34.72) 6.74 (4.74)	-4.36 [-14.50, 5.79], 0.400	-0.18 [-0.62, 0.25]
Week 84	141	21.91 (27.15)	24.35 (25.16) 2.79 (2.03)	25	38.67 (26.67)	26.67 (27.22) -3.76 (4.69)	6.54 [-3.55, 16.63], 0.203	0.27 [-0.15, 0.70]
Week 96	131	21.98 (27.37)	26.97 (26.19) 4.91 (2.08)	23	36.23 (24.44)	30.43 (22.28) 2.53 (4.80)	2.38 [-7.94, 12.70], 0.651	0.10 [-0.34, 0.55]
Week 108	111	23.30 (28.13)	28.23 (27.78) 5.05 (2.18)	17	37.04 (19.43)	25.49 (30.11) 0.08 (5.32)	4.96 [-6.35, 16.27], 0.390	0.22 [-0.29, 0.73]
Week 120	102	23.86 (30.54)	26.80 (27.37) 3.97 (2.24)	15	33.33 (17.82)	22.22 (24.12) -0.82 (5.54)	4.79 [-6.95, 16.53], 0.424	0.22 [-0.32, 0.76]
Week 132	83	26.19 (31.08)	31.73 (24.91) 8.48 (2.40)	13	35.90 (16.45)	25.64 (27.74) 1.77 (5.86)	6.71 [-5.71, 19.12], 0.289	0.31 [-0.27, 0.90]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:52

TABLE 5.3.11.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	27.30 (26.06)	NE (NE)	0.63 (1.70)	115	27.54 (28.70)	NE (NE)	3.84 (1.73)	-3.21 [-7.98, 1.55], 0.185	-0.18 [-0.44, 0.09]
Day 29	97	26.26 (24.87)	29.21 (28.97)	2.27 (2.48)	101	28.43 (28.30)	30.69 (26.11)	3.41 (2.41)	-1.13 [-7.93, 5.66], 0.743	-0.05 [-0.32, 0.23]
Week 12	99	27.00 (26.25)	29.63 (28.92)	3.06 (2.47)	106	26.48 (28.13)	34.59 (28.33)	8.23 (2.38)	-5.16 [-11.88, 1.56], 0.132	-0.21 [-0.48, 0.06]
Week 24	92	27.60 (25.36)	28.26 (27.93)	2.23 (2.53)	107	26.17 (28.60)	36.45 (28.79)	10.02 (2.37)	-7.79 [-14.60, -0.99], 0.025	-0.32 [-0.60, -0.04]
Week 36	89	27.11 (25.29)	28.09 (28.82)	1.31 (2.57)	99	26.60 (28.56)	33.00 (27.97)	5.83 (2.44)	-4.52 [-11.47, 2.43], 0.202	-0.19 [-0.47, 0.10]
Week 48	85	25.49 (25.54)	24.31 (28.82)	-1.87 (2.61)	89	26.09 (28.74)	29.96 (26.13)	3.45 (2.54)	-5.32 [-12.47, 1.83], 0.144	-0.22 [-0.52, 0.08]
Week 60	77	25.64 (25.15)	25.97 (28.93)	0.83 (2.71)	79	24.58 (28.93)	29.54 (25.03)	3.09 (2.66)	-2.27 [-9.71, 5.18], 0.550	-0.10 [-0.41, 0.22]
Week 72	71	25.57 (25.17)	23.47 (28.39)	-1.20 (2.80)	71	23.94 (28.83)	23.94 (25.93)	-1.68 (2.77)	0.48 [-7.24, 8.20], 0.902	0.02 [-0.31, 0.35]
Week 84	64	26.87 (25.45)	24.48 (26.05)	0.86 (2.91)	60	23.89 (28.19)	31.11 (24.45)	4.72 (2.96)	-3.86 [-12.00, 4.28], 0.352	-0.17 [-0.52, 0.19]
Week 96	62	25.93 (25.71)	27.42 (28.00)	0.29 (2.94)	60	22.22 (28.57)	26.11 (23.04)	2.00 (2.97)	-1.71 [-9.90, 6.49], 0.683	-0.07 [-0.43, 0.28]
Week 108	52	28.93 (25.35)	28.85 (32.36)	0.38 (3.15)	45	25.19 (30.28)	31.11 (25.03)	5.04 (3.32)	-4.66 [-13.65, 4.33], 0.310	-0.21 [-0.61, 0.19]
Week 120	45	27.41 (24.91)	30.37 (30.83)	1.20 (3.34)	28	34.52 (30.74)	30.95 (27.11)	1.48 (4.13)	-0.28 [-10.68, 10.11], 0.957	-0.01 [-0.48, 0.46]
Week 132	38	29.06 (26.69)	32.46 (29.50)	3.10 (3.58)	25	32.00 (28.02)	30.67 (30.31)	3.17 (4.31)	-0.07 [-11.04, 10.90], 0.990	0.00 [-0.51, 0.50]
Week 144	36	29.73 (26.97)	28.70 (26.61)	-1.76 (3.67)	16	33.33 (32.20)	20.83 (20.64)	-3.86 (5.28)	2.10 [-10.47, 14.66], 0.744	0.10 [-0.49, 0.69]
Week 156	29	28.74 (27.78)	28.74 (29.17)	-1.94 (4.02)	13	28.21 (29.96)	33.33 (23.57)	8.85 (5.77)	-10.79 [-24.57, 2.99], 0.125	-0.50 [-1.17, 0.16]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:52

TABLE 5.3.11.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.2629
Geographic Region	0.6209
Volume of Disease	0.2412

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:52

TABLE 5.3.12.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Appetite loss (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	84 (39.4%)	129 (60.6%)	29.73 (1.43)	46.92 [24.84; NE]	0.70 [0.50; 0.97]	0.0325	0.6463
Docetaxel + NSAA + ADT	149	65 (43.6%)	84 (56.4%)	21.92 (1.50)	24.08 [12.48; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	49 (51.0%)	47 (49.0%)	21.40 (1.57)	22.24 [14.29; 36.21]	0.81 [0.39; 1.65]	0.5580	0.6463
Docetaxel + NSAA + ADT	22	9 (40.9%)	13 (59.1%)	5.87 (0.68)	8.08 [3.06; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	25 (41.0%)	36 (59.0%)	22.86 (2.12)	36.21 [10.94; NE]	0.94 [0.51; 1.75]	0.8506	0.4045
Docetaxel + NSAA + ADT	48	18 (37.5%)	30 (62.5%)	15.03 (1.39)	NE [6.51; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	23 (53.5%)	20 (46.5%)	22.92 (2.63)	22.24 [11.07; 40.84]	1.00 [0.46; 2.18]	0.9976	0.4045
Docetaxel + NSAA + ADT	24	9 (37.5%)	15 (62.5%)	4.74 (0.34)	NE [3.09; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	85 (41.5%)	120 (58.5%)	29.21 (1.44)	46.92 [19.35; NE]	0.66 [0.46; 0.95]	0.0225	0.4045
Docetaxel + NSAA + ADT	99	47 (47.5%)	52 (52.5%)	20.73 (1.82)	23.26 [8.77; 38.67]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	82 (42.1%)	113 (57.9%)	28.75 (1.51)	40.84 [19.35; NE]	1.04 [0.60; 1.80]	0.8987	0.2948
Docetaxel + NSAA + ADT	45	15 (33.3%)	30 (66.7%)	16.54 (1.68)	NE [5.55; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	51 (44.7%)	63 (55.3%)	22.82 (1.40)	24.94 [16.53; NE]	0.71 [0.49; 1.04]	0.0741	0.2948
Docetaxel + NSAA + ADT	126	59 (46.8%)	67 (53.2%)	20.54 (1.63)	19.45 [8.34; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:53

TABLE 5.3.12.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Appetite loss - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	6.67 (15.79)	NE (NE)	3.60 (0.87)	135	7.90 (17.38)	NE (NE)	1.33 (1.11)	2.27 [-0.50, 5.04], 0.108	0.18 [-0.04, 0.40]
Day 29	180	6.45 (15.76)	7.59 (17.20)	1.68 (1.27)	117	8.40 (18.01)	7.41 (16.44)	0.54 (1.55)	1.14 [-2.79, 5.06], 0.569	0.07 [-0.17, 0.30]
Week 12	179	6.81 (15.99)	7.26 (17.76)	1.27 (1.27)	123	7.14 (15.55)	10.84 (19.32)	4.84 (1.53)	-3.57 [-7.46, 0.32], 0.072	-0.21 [-0.44, 0.02]
Week 24	173	6.51 (15.90)	7.32 (16.79)	1.50 (1.28)	121	7.38 (15.75)	11.85 (21.88)	5.29 (1.54)	-3.80 [-7.72, 0.13], 0.058	-0.22 [-0.46, 0.01]
Week 36	169	5.72 (15.00)	8.68 (18.28)	3.68 (1.29)	114	6.73 (14.83)	3.51 (12.04)	-2.24 (1.57)	5.92 [1.93, 9.91], 0.004	0.35 [0.11, 0.59]
Week 48	155	5.10 (14.21)	8.39 (20.31)	3.90 (1.34)	103	5.77 (13.50)	5.83 (13.55)	-0.21 (1.63)	4.11 [-0.02, 8.24], 0.051	0.25 [0.00, 0.50]
Week 60	153	5.16 (12.68)	10.02 (17.56)	5.18 (1.34)	95	6.25 (13.94)	6.67 (17.26)	0.95 (1.68)	4.24 [0.02, 8.45], 0.049	0.26 [0.00, 0.51]
Week 72	147	4.73 (12.30)	8.16 (17.27)	3.98 (1.36)	81	6.10 (14.93)	7.41 (19.00)	1.95 (1.78)	2.04 [-2.36, 6.44], 0.364	0.13 [-0.15, 0.40]
Week 84	143	4.40 (11.99)	9.09 (19.45)	5.27 (1.38)	73	5.02 (13.23)	5.48 (15.73)	0.76 (1.85)	4.51 [-0.02, 9.03], 0.051	0.28 [0.00, 0.56]
Week 96	133	4.73 (12.37)	6.77 (17.77)	2.29 (1.41)	71	5.16 (13.39)	4.69 (16.23)	0.03 (1.87)	2.25 [-2.34, 6.85], 0.336	0.14 [-0.15, 0.43]
Week 108	110	4.85 (11.81)	8.48 (17.74)	4.08 (1.51)	56	4.76 (13.38)	9.52 (22.67)	4.93 (2.06)	-0.85 [-5.85, 4.16], 0.741	-0.05 [-0.38, 0.27]
Week 120	101	4.29 (11.22)	6.60 (16.34)	2.78 (1.57)	38	4.39 (11.42)	3.51 (12.94)	-0.79 (2.42)	3.57 [-2.07, 9.22], 0.215	0.23 [-0.14, 0.61]
Week 132	87	5.30 (12.26)	6.90 (17.71)	2.23 (1.66)	34	3.92 (10.90)	3.92 (13.64)	0.01 (2.54)	2.22 [-3.72, 8.16], 0.463	0.15 [-0.25, 0.54]
Week 144	70	6.10 (12.98)	10.95 (23.21)	5.75 (1.81)	24	1.39 (6.80)	1.39 (6.80)	-0.58 (3.00)	6.33 [-0.55, 13.21], 0.071	0.42 [-0.04, 0.89]
Week 156	65	4.62 (11.60)	10.77 (21.33)	6.86 (1.87)	17	0.00 (0.00)	3.92 (16.17)	3.17 (3.56)	3.68 [-4.13, 11.50], 0.355	0.25 [-0.29, 0.78]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:53

TABLE 5.3.12.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Appetite loss - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	7.20 (15.54)	NE (NE) 4.26 (1.28)	17	5.88 (13.10)	NE (NE) -0.73 (2.93)	4.99 [-1.37, 11.35], 0.123	0.40 [-0.12, 0.93]
Day 29	83	6.83 (15.41)	8.84 (20.22) 2.24 (1.94)	17	5.88 (13.10)	5.88 (13.10) -0.16 (4.32)	2.40 [-6.91, 11.72], 0.612	0.13 [-0.39, 0.66]
Week 12	81	7.23 (15.66)	9.47 (21.24) 3.16 (1.96)	16	6.25 (13.44)	8.33 (14.91) 1.75 (4.41)	1.42 [-8.08, 10.91], 0.769	0.08 [-0.46, 0.62]
Week 24	80	6.67 (15.37)	8.75 (18.18) 3.01 (1.97)	15	6.25 (13.44)	8.89 (19.79) 2.45 (4.54)	0.56 [-9.16, 10.28], 0.910	0.03 [-0.52, 0.58]
Week 36	81	7.00 (15.56)	8.23 (19.39) 2.26 (1.96)	14	7.14 (14.19)	7.14 (19.30) 0.85 (4.65)	1.40 [-8.52, 11.33], 0.781	0.08 [-0.49, 0.65]
Week 48	74	6.22 (15.20)	9.46 (17.02) 3.97 (2.03)	15	6.67 (13.80)	2.22 (8.61) -4.27 (4.53)	8.25 [-1.52, 18.01], 0.098	0.46 [-0.09, 1.02]
Week 60	68	7.25 (16.04)	7.35 (17.13) 1.95 (2.10)	12	8.33 (15.08)	2.78 (9.62) -3.23 (4.94)	5.18 [-5.36, 15.73], 0.335	0.30 [-0.32, 0.91]
Week 72	72	6.02 (15.14)	12.04 (20.41) 7.01 (2.06)	12	7.69 (14.62)	8.33 (20.72) 1.53 (4.94)	5.47 [-5.04, 15.99], 0.307	0.32 [-0.30, 0.93]
Week 84	68	7.35 (16.13)	9.80 (16.35) 4.58 (2.10)	11	8.33 (15.08)	6.06 (13.48) 0.37 (5.11)	4.21 [-6.64, 15.07], 0.446	0.24 [-0.39, 0.88]
Week 96	65	8.08 (16.60)	15.90 (21.33) 10.18 (2.14)	11	8.33 (15.08)	0.00 (0.00) -5.83 (5.11)	16.01 [5.13, 26.89], 0.004	0.93 [0.27, 1.59]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:53

TABLE 5.3.12.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Appetite loss - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	6.79 (15.02)	NE (NE) 4.41 (1.55)	44	9.09 (16.65)	NE (NE) -0.57 (1.82)	4.98 [0.22, 9.74], 0.041	0.41 [0.01, 0.82]
Day 29	52	7.05 (15.25)	11.54 (22.76) 4.69 (2.27)	38	9.65 (17.17)	9.65 (15.32) 0.60 (2.64)	4.09 [-2.76, 10.93], 0.241	0.25 [-0.17, 0.67]
Week 12	50	6.67 (15.06)	8.67 (17.57) 2.29 (2.31)	41	8.94 (16.71)	9.76 (21.40) 2.36 (2.57)	-0.08 [-6.86, 6.71], 0.982	0.00 [-0.42, 0.41]
Week 24	48	6.94 (15.31)	9.03 (17.85) 3.10 (2.34)	41	9.76 (17.07)	13.82 (24.69) 4.69 (2.58)	-1.59 [-8.44, 5.26], 0.648	-0.10 [-0.51, 0.32]
Week 36	48	6.25 (14.84)	9.72 (21.70) 4.42 (2.35)	36	8.33 (14.64)	4.63 (14.15) -3.49 (2.70)	7.92 [0.88, 14.95], 0.028	0.48 [0.04, 0.92]
Week 48	44	3.03 (9.69)	8.33 (19.19) 5.17 (2.48)	30	7.78 (14.34)	6.67 (16.14) -1.65 (2.89)	6.82 [-0.71, 14.35], 0.076	0.42 [-0.05, 0.88]
Week 60	41	3.25 (10.01)	7.32 (17.50) 4.37 (2.53)	27	8.64 (14.89)	4.94 (15.20) -2.48 (3.03)	6.85 [-0.97, 14.68], 0.086	0.42 [-0.07, 0.91]
Week 72	44	3.03 (9.69)	8.33 (19.19) 4.93 (2.48)	22	9.09 (15.19)	6.06 (19.62) -2.02 (3.29)	6.95 [-1.23, 15.14], 0.096	0.43 [-0.09, 0.95]
Week 84	43	2.33 (8.59)	7.75 (16.00) 5.61 (2.53)	21	9.52 (15.43)	6.35 (17.06) -2.37 (3.36)	7.99 [-0.42, 16.40], 0.063	0.49 [-0.04, 1.02]
Week 96	39	3.42 (10.25)	8.55 (14.75) 4.74 (2.58)	18	11.11 (16.17)	9.26 (25.06) 0.80 (3.61)	3.94 [-4.92, 12.80], 0.382	0.25 [-0.32, 0.81]
Week 108	35	3.81 (10.76)	9.52 (17.29) 4.78 (2.68)	13	12.82 (16.88)	7.69 (19.97) -2.13 (4.19)	6.90 [-3.03, 16.83], 0.173	0.44 [-0.21, 1.08]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:54

TABLE 5.3.12.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Appetite loss - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	1.63 (7.27)	NE (NE)	6.04 (1.82)	20	10.00 (26.71)	NE (NE)	2.83 (2.65)	3.21 [-3.30, 9.72], 0.326	0.26 [-0.28, 0.80]
Day 29	39	1.67 (7.36)	5.13 (16.29)	2.47 (2.71)	16	12.50 (29.50)	4.17 (11.39)	0.96 (4.32)	1.52 [-8.61, 11.64], 0.768	0.09 [-0.50, 0.67]
Week 12	39	1.71 (7.45)	5.13 (14.38)	2.25 (2.72)	17	5.26 (16.72)	9.80 (15.66)	6.53 (4.08)	-4.28 [-13.97, 5.42], 0.386	-0.25 [-0.82, 0.32]
Week 24	37	1.80 (7.64)	8.11 (16.49)	5.88 (2.78)	17	5.88 (17.62)	17.65 (29.15)	14.90 (4.11)	-9.02 [-18.85, 0.81], 0.072	-0.52 [-1.10, 0.06]
Week 36	36	1.85 (7.74)	5.56 (12.60)	3.50 (2.81)	17	5.88 (17.62)	3.92 (16.17)	0.91 (4.11)	2.60 [-7.27, 12.46], 0.604	0.15 [-0.43, 0.73]
Week 48	31	2.02 (8.08)	8.60 (21.03)	7.34 (2.97)	17	5.88 (17.62)	3.92 (11.07)	0.40 (4.12)	6.94 [-3.10, 16.98], 0.175	0.40 [-0.19, 1.00]
Week 60	30	1.08 (5.99)	10.00 (17.83)	7.78 (3.06)	12	2.56 (9.25)	2.78 (9.62)	-0.51 (4.67)	8.30 [-2.70, 19.29], 0.139	0.50 [-0.18, 1.17]
Week 72	30	1.11 (6.09)	7.78 (16.80)	7.58 (3.03)	15	6.67 (18.69)	6.67 (18.69)	2.54 (4.34)	5.05 [-5.48, 15.57], 0.346	0.29 [-0.33, 0.91]
Week 84	28	1.19 (6.30)	8.33 (14.70)	7.65 (3.14)	12	2.78 (9.62)	5.56 (19.25)	2.51 (4.67)	5.13 [-5.94, 16.21], 0.362	0.31 [-0.37, 0.99]
Week 96	27	1.23 (6.42)	9.88 (15.51)	9.90 (3.18)	13	2.56 (9.25)	0.00 (0.00)	-2.77 (4.52)	12.68 [1.80, 23.56], 0.023	0.76 [0.07, 1.44]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:54

TABLE 5.3.12.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Appetite loss - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	8.01 (17.01)	NE (NE)	2.95 (0.89)	88	6.44 (14.17)	NE (NE)	1.71 (1.36)	1.25 [-1.95, 4.45], 0.444	0.10 [-0.16, 0.35]
Day 29	172	7.56 (16.94)	7.56 (16.94)	0.71 (1.32)	80	6.50 (14.29)	6.67 (17.10)	-0.01 (1.92)	0.73 [-3.85, 5.31], 0.755	0.04 [-0.22, 0.31]
Week 12	171	8.19 (17.22)	8.38 (20.16)	1.53 (1.32)	81	6.50 (14.29)	11.11 (18.26)	4.79 (1.92)	-3.26 [-7.84, 1.31], 0.162	-0.19 [-0.45, 0.08]
Week 24	168	7.50 (16.95)	7.34 (17.27)	0.66 (1.33)	78	6.25 (14.13)	8.97 (17.55)	2.35 (1.94)	-1.68 [-6.31, 2.95], 0.476	-0.10 [-0.37, 0.17]
Week 36	166	7.03 (16.33)	8.84 (18.77)	2.76 (1.34)	75	6.22 (14.18)	3.56 (11.72)	-2.47 (1.98)	5.22 [0.54, 9.91], 0.029	0.30 [0.03, 0.58]
Week 48	154	6.88 (16.43)	8.87 (19.07)	2.85 (1.37)	71	5.09 (12.08)	5.16 (12.15)	-0.80 (2.02)	3.65 [-1.14, 8.44], 0.135	0.21 [-0.07, 0.50]
Week 60	150	7.46 (15.44)	9.56 (17.42)	3.18 (1.39)	68	6.37 (14.41)	7.35 (18.07)	2.05 (2.05)	1.80 [-3.06, 6.65], 0.468	0.11 [-0.18, 0.39]
Week 72	145	6.62 (14.97)	10.11 (18.56)	4.23 (1.40)	56	5.17 (13.68)	8.33 (19.33)	2.21 (2.21)	0.97 [-4.16, 6.10], 0.712	0.06 [-0.25, 0.37]
Week 84	140	7.09 (15.33)	10.00 (19.87)	4.10 (1.42)	51	4.49 (13.25)	5.23 (13.94)	2.92 (2.29)	3.18 [-2.11, 8.47], 0.239	0.19 [-0.13, 0.51]
Week 96	132	7.46 (15.64)	10.10 (21.38)	3.73 (1.45)	51	4.49 (13.25)	3.27 (12.03)	-0.47 (2.29)	4.20 [-1.13, 9.53], 0.122	0.25 [-0.07, 0.58]
Week 108	110	6.97 (15.04)	8.18 (18.72)	2.15 (1.55)	43	3.88 (13.03)	9.30 (23.37)	5.72 (2.45)	-3.57 [-9.26, 2.12], 0.219	-0.22 [-0.57, 0.13]
Week 120	102	6.86 (15.08)	7.52 (18.11)	1.63 (1.60)	29	3.45 (10.33)	5.75 (15.61)	1.27 (2.88)	0.36 [-6.11, 6.83], 0.913	0.02 [-0.39, 0.44]
Week 132	85	7.36 (15.68)	9.80 (20.46)	3.30 (1.72)	24	4.17 (11.26)	6.94 (16.97)	3.12 (3.12)	1.33 [-5.67, 8.32], 0.710	0.09 [-0.37, 0.54]
Week 144	74	8.44 (16.52)	11.26 (23.59)	4.54 (1.83)	162.08 (8.33)	2.08 (8.33)		-0.83 (3.75)	5.37 [-2.84, 13.58], 0.200	0.35 [-0.19, 0.89]
Week 156	67	5.97 (14.12)	10.95 (19.58)	5.98 (1.89)	130.00 (0.00)		7.69 (19.97)	6.83 (4.17)	-0.85 [-9.80, 8.10], 0.852	-0.06 [-0.65, 0.54]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:54

TABLE 5.3.12.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Appetite loss - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	5.78 (14.56)	NE (NE)	4.57 (0.87)	39	4.27 (11.29)	NE (NE)	-0.24 (1.92)	4.81 [0.65, 8.97], 0.024	0.40 [0.05, 0.75]
Day 29	165	5.66 (14.55)	7.68 (17.89)	2.53 (1.31)	35	3.81 (10.76)	3.81 (13.46)	-1.02 (2.82)	3.55 [-2.55, 9.65], 0.253	0.21 [-0.15, 0.58]
Week 12	160	5.89 (14.74)	8.54 (19.51)	3.46 (1.32)	36	4.50 (11.55)	11.11 (19.52)	6.45 (2.80)	-2.99 [-9.06, 3.09], 0.335	-0.18 [-0.54, 0.18]
Week 24	161	5.59 (14.55)	7.45 (16.23)	2.57 (1.32)	31	4.04 (11.05)	8.60 (21.03)	3.19 (2.96)	-0.62 [-6.99, 5.75], 0.849	-0.04 [-0.42, 0.35]
Week 36	159	5.03 (13.62)	9.43 (18.80)	4.96 (1.33)	31	5.38 (12.46)	2.15 (8.32)	-2.63 (2.96)	7.59 [1.22, 13.96], 0.020	0.46 [0.07, 0.84]
Week 48	145	4.08 (12.27)	8.51 (18.75)	4.77 (1.37)	29	4.60 (11.70)	2.30 (8.60)	-2.41 (3.04)	7.19 [0.65, 13.73], 0.031	0.44 [0.03, 0.84]
Week 60	143	4.57 (12.76)	8.16 (16.41)	4.20 (1.38)	29	5.75 (12.81)	4.60 (14.70)	0.04 (3.04)	4.16 [-2.39, 10.71], 0.213	0.25 [-0.15, 0.65]
Week 72	147	4.08 (12.27)	9.75 (18.80)	6.11 (1.37)	23	6.67 (13.61)	8.70 (25.06)	3.69 (3.32)	2.42 [-4.62, 9.46], 0.500	0.15 [-0.29, 0.59]
Week 84	145	4.37 (12.58)	9.20 (19.04)	5.89 (1.37)	24	5.33 (12.47)	2.78 (13.61)	-1.46 (3.26)	7.35 [0.41, 14.29], 0.038	0.46 [0.02, 0.89]
Week 96	135	4.87 (13.12)	9.88 (19.98)	5.78 (1.41)	22	5.80 (12.92)	0.00 (0.00)	-2.99 (3.37)	8.77 [1.60, 15.94], 0.017	0.55 [0.09, 1.00]
Week 108	115	4.35 (12.11)	9.86 (19.73)	5.53 (1.49)	18	3.70 (10.78)	5.56 (12.78)	2.19 (3.65)	3.34 [-4.40, 11.08], 0.397	0.21 [-0.28, 0.71]
Week 120	104	4.49 (12.34)	8.33 (19.01)	4.37 (1.55)	15	4.44 (11.73)	0.00 (0.00)	-3.78 (3.94)	8.15 [-0.15, 16.45], 0.054	0.53 [-0.02, 1.07]
Week 132	84	5.10 (13.12)	9.13 (20.92)	4.71 (1.69)	13	5.13 (12.52)	0.00 (0.00)	-4.11 (4.18)	8.82 [-0.01, 17.66], 0.050	0.58 [-0.01, 1.17]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:54

TABLE 5.3.12.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Appetite loss - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	8.57 (17.31)	NE (NE)	2.99 (1.21)	113	8.85 (18.38)	NE (NE)	1.17 (1.25)	1.81 [-1.62, 5.24], 0.298	0.14 [-0.13, 0.41]
Day 29	98	8.08 (17.23)	8.50 (18.73)	1.10 (1.76)	99	9.57 (19.05)	8.42 (16.73)	0.06 (1.74)	1.04 [-3.81, 5.89], 0.674	0.06 [-0.22, 0.34]
Week 12	100	8.67 (17.48)	7.00 (17.91)	-0.47 (1.75)	103	7.94 (16.36)	10.36 (18.69)	2.78 (1.71)	-3.24 [-8.05, 1.56], 0.185	-0.19 [-0.46, 0.09]
Week 24	92	8.24 (17.48)	8.33 (18.90)	1.40 (1.80)	105	8.25 (16.53)	12.38 (21.81)	4.60 (1.70)	-3.20 [-8.07, 1.66], 0.197	-0.18 [-0.46, 0.10]
Week 36	91	8.06 (17.46)	6.96 (18.27)	0.52 (1.81)	97	7.22 (15.39)	4.47 (14.13)	-2.65 (1.75)	3.17 [-1.78, 8.13], 0.209	0.18 [-0.10, 0.47]
Week 48	84	7.84 (17.55)	9.13 (20.27)	3.02 (1.87)	89	6.30 (14.04)	6.37 (14.10)	-0.91 (1.81)	3.93 [-1.18, 9.04], 0.131	0.23 [-0.07, 0.53]
Week 60	78	8.12 (15.37)	11.11 (19.12)	4.78 (1.92)	78	6.75 (14.50)	6.84 (17.29)	-0.23 (1.90)	5.01 [-0.30, 10.32], 0.064	0.29 [-0.02, 0.61]
Week 72	72	7.31 (14.96)	8.80 (17.69)	3.41 (1.98)	70	6.19 (15.33)	7.14 (16.92)	0.49 (1.99)	2.92 [-2.58, 8.42], 0.298	0.17 [-0.16, 0.50]
Week 84	66	7.46 (15.15)	9.60 (17.31)	3.67 (2.04)	60	5.56 (13.95)	6.67 (16.00)	0.59 (2.11)	3.08 [-2.69, 8.86], 0.295	0.19 [-0.16, 0.54]
Week 96	63	7.94 (15.51)	9.52 (18.38)	3.77 (2.08)	60	5.56 (13.95)	5.56 (17.54)	-0.61 (2.12)	4.38 [-1.44, 10.21], 0.140	0.26 [-0.09, 0.62]
Week 108	53	7.55 (15.53)	5.03 (12.05)	-0.14 (2.22)	45	5.93 (14.72)	9.63 (24.23)	3.36 (2.37)	-3.50 [-9.88, 2.88], 0.282	-0.22 [-0.61, 0.18]
Week 120	45	8.15 (16.14)	8.89 (17.98)	3.41 (2.38)	27	3.70 (10.68)	6.17 (16.11)	1.47 (2.98)	1.95 [-5.54, 9.44], 0.610	0.12 [-0.35, 0.60]
Week 132	39	7.69 (16.15)	11.97 (20.92)	6.06 (2.52)	24	2.78 (9.41)	6.94 (16.97)	2.12 (3.16)	3.94 [-4.00, 11.88], 0.331	0.25 [-0.26, 0.76]
Week 144	37	8.11 (16.49)	8.11 (16.49)	1.84 (2.58)	15	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-2.21 (3.98)	4.05 [-5.30, 13.40], 0.396	0.26 [-0.35, 0.86]
Week 156	29	9.20 (17.59)	16.09 (21.12)	9.42 (2.87)	13	0.00 (0.00)	7.69 (19.97)	7.56 (4.26)	1.86 [-8.33, 12.05], 0.720	0.12 [-0.54, 0.77]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:54

TABLE 5.3.12.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Appetite loss - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.3203
Geographic Region	0.3697
Volume of Disease	0.3221

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:55

TABLE 5.3.13.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Constipation (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	99 (46.5%)	114 (53.5%)	26.43 (1.49)	27.83 [16.49; 41.43]	0.87 [0.63; 1.19]	0.3693	0.2509
Docetaxel + NSAA + ADT	149	66 (44.3%)	83 (55.7%)	14.74 (0.92)	19.12 [8.31; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	55 (57.3%)	41 (42.7%)	21.08 (1.62)	19.12 [13.96; 30.13]	1.41 [0.67; 2.97]	0.3591	0.2509
Docetaxel + NSAA + ADT	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	7.76 (0.92)	NE [3.09; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	33 (54.1%)	28 (45.9%)	20.56 (2.29)	14.23 [8.34; 36.21]	1.02 [0.58; 1.80]	0.9480	0.3638
Docetaxel + NSAA + ADT	48	20 (41.7%)	28 (58.3%)	9.42 (0.82)	13.83 [7.10; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	22 (51.2%)	21 (48.8%)	24.06 (2.70)	27.66 [13.67; 42.05]	1.61 [0.69; 3.78]	0.2694	0.3638
Docetaxel + NSAA + ADT	24	7 (29.2%)	17 (70.8%)	2.74 (0.18)	NE [2.86; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	99 (48.3%)	106 (51.7%)	26.25 (1.49)	27.01 [16.59; 38.64]	0.84 [0.59; 1.20]	0.3410	0.3638
Docetaxel + NSAA + ADT	99	47 (47.5%)	52 (52.5%)	14.46 (1.12)	16.59 [8.05; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	96 (49.2%)	99 (50.8%)	25.68 (1.51)	27.66 [16.59; 36.01]	1.25 [0.72; 2.17]	0.4212	0.2774
Docetaxel + NSAA + ADT	45	15 (33.3%)	30 (66.7%)	11.52 (1.16)	NE [5.98; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	58 (50.9%)	56 (49.1%)	22.91 (1.71)	21.95 [13.83; 33.31]	0.90 [0.62; 1.29]	0.5632	0.2774
Docetaxel + NSAA + ADT	126	59 (46.8%)	67 (53.2%)	14.40 (0.98)	16.33 [8.28; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:55

TABLE 5.3.13.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	10.18 (19.74)	NE (NE)	2.44 (1.13)	135	11.60 (22.42)	NE (NE)	2.15 (1.41)	0.29 [-3.26, 3.83], 0.873	0.02 [-0.20, 0.24]
Day 29	181	9.94 (19.55)	11.05 (21.96)	1.26 (1.49)	118	12.61 (23.37)	13.28 (21.41)	2.75 (1.82)	-1.48 [-6.09, 3.12], 0.528	-0.07 [-0.31, 0.16]
Week 12	179	10.50 (20.04)	11.55 (21.28)	1.45 (1.50)	125	11.11 (21.91)	12.27 (20.97)	2.32 (1.79)	-0.87 [-5.44, 3.70], 0.709	-0.04 [-0.27, 0.19]
Week 24	171	10.34 (20.15)	13.65 (20.67)	3.93 (1.51)	122	10.38 (20.59)	11.75 (19.60)	1.92 (1.80)	2.01 [-2.61, 6.62], 0.394	0.10 [-0.13, 0.33]
Week 36	165	8.88 (18.73)	10.30 (21.02)	1.27 (1.53)	114	11.40 (22.54)	11.40 (20.72)	1.29 (1.84)	-0.02 [-4.73, 4.68], 0.992	0.00 [-0.24, 0.24]
Week 48	157	9.55 (19.63)	11.68 (22.29)	1.92 (1.55)	103	12.18 (23.25)	11.33 (24.05)	0.26 (1.90)	1.66 [-3.16, 6.48], 0.499	0.09 [-0.16, 0.33]
Week 60	155	8.60 (18.55)	13.33 (24.20)	3.77 (1.56)	94	9.12 (20.31)	10.64 (21.98)	0.90 (1.95)	2.87 [-2.04, 7.78], 0.251	0.15 [-0.11, 0.41]
Week 72	147	8.78 (18.79)	10.66 (20.64)	1.41 (1.59)	81	8.23 (20.09)	11.11 (20.41)	2.11 (2.05)	-0.70 [-5.78, 4.38], 0.788	-0.04 [-0.31, 0.23]
Week 84	143	8.33 (18.70)	11.42 (22.41)	3.49 (1.60)	72	7.87 (19.77)	10.19 (18.25)	2.63 (2.13)	0.86 [-4.36, 6.09], 0.746	0.05 [-0.24, 0.33]
Week 96	133	8.71 (19.14)	10.28 (19.32)	1.52 (1.64)	69	8.10 (20.01)	11.11 (20.35)	2.49 (2.16)	-0.98 [-6.29, 4.34], 0.719	-0.05 [-0.34, 0.24]
Week 108	110	8.79 (19.51)	11.21 (20.83)	2.75 (1.74)	55	7.88 (18.10)	11.52 (24.19)	3.88 (2.34)	-1.14 [-6.85, 4.58], 0.697	-0.06 [-0.39, 0.26]
Week 120	99	9.24 (20.61)	11.45 (21.91)	3.63 (1.80)	38	8.77 (20.04)	7.89 (18.07)	1.45 (2.69)	2.19 [-4.16, 8.54], 0.500	0.13 [-0.25, 0.50]
Week 132	87	9.47 (20.81)	11.11 (20.12)	2.48 (1.88)	34	5.88 (12.90)	4.90 (14.52)	-0.13 (2.82)	2.61 [-4.04, 9.26], 0.441	0.15 [-0.24, 0.55]
Week 144	71	11.74 (22.61)	11.27 (23.87)	2.06 (2.03)	24	11.11 (23.40)	9.72 (20.80)	2.30 (3.25)	-0.24 [-7.73, 7.26], 0.951	-0.01 [-0.48, 0.45]
Week 156	65	9.23 (20.84)	9.74 (20.18)	3.23 (2.09)	17	7.84 (14.57)	11.76 (20.21)	5.98 (3.77)	-2.74 [-11.20, 5.71], 0.524	-0.17 [-0.71, 0.36]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:55

TABLE 5.3.13.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	14.39 (25.67)	NE (NE)	18	12.96 (28.33)	NE (NE)	-0.44 (3.68)	3.25 [-4.75, 11.25], 0.423	0.20 [-0.30, 0.71]
Day 29	81	14.86 (26.16)	15.23 1.56 (2.30)	17	11.76 (28.73)	9.80 (22.87) -3.63 (5.05)	5.19 [-5.73, 16.12], 0.351	0.25 [-0.28, 0.77]
Week 12	81	13.65 (25.52)	13.99 0.31 (2.31)	17	7.84 (18.74)	13.73 (16.91)	2.59 (5.07) -2.27 [-13.22, 8.68], 0.683	-0.11 [-0.63, 0.42]
Week 24	79	14.58 (25.90)	16.46 3.10 (2.33)	17	13.73 (29.01)	25.49 (25.08)	12.03 (5.06) -8.92 [-19.87, 2.03], 0.110	-0.42 [-0.95, 0.10]
Week 36	81	14.81 (25.82)	15.64 1.48 (2.31)	15	15.56 (30.52)	17.78 (27.79)	4.09 (5.27) -2.62 [-13.93, 8.69], 0.649	-0.13 [-0.68, 0.42]
Week 48	73	15.56 (26.47)	15.07 1.00 (2.39)	16	14.58 (29.74)	12.50 (20.64)	-0.32 (5.16) 1.32 [-9.86, 12.51], 0.816	0.06 [-0.48, 0.60]
Week 60	68	13.53 (24.47)	18.14 5.59 (2.45)	13	17.95 (32.25)	12.82 (21.68)	-1.23 (5.53) 6.82 [-5.07, 18.71], 0.260	0.34 [-0.26, 0.93]
Week 72	72	15.28 (26.79)	19.91 5.54 (2.40)	14	16.67 (31.35)	9.52 (20.37)	-3.76 (5.39) 9.30 [-2.31, 20.91], 0.116	0.45 [-0.12, 1.03]
Week 84	68	14.71 (25.35)	16.18 2.92 (2.45)	12	16.67 (33.33)	8.33 (15.08)	-6.19 (5.68) 9.11 [-3.04, 21.26], 0.141	0.46 [-0.16, 1.07]
Week 96	64	15.66 (27.56)	17.71 3.80 (2.50)	12	16.67 (33.33)	5.56 (12.97)	-7.49 (5.68) 11.30 [-0.89, 23.48], 0.069	0.57 [-0.06, 1.19]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:56

TABLE 5.3.13.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	13.58 (21.98)	NE (NE)	3.78 (1.74)	44	10.61 (21.29)	NE (NE)	-2.87 (2.04)	6.65 [1.32, 11.98], 0.015	0.49 [0.09, 0.90]
Day 29	52	13.46 (22.15)	16.03 (22.38)	3.64 (2.60)	38	11.40 (22.30)	7.89 (14.36)	-3.92 (2.99)	7.56 [-0.24, 15.35], 0.057	0.40 [-0.02, 0.82]
Week 12	50	13.33 (21.30)	14.00 (19.15)	1.37 (2.64)	41	11.38 (21.87)	9.76 (17.07)	-2.00 (2.91)	3.37 [-4.36, 11.10], 0.392	0.18 [-0.24, 0.59]
Week 24	48	13.19 (21.46)	20.83 (24.43)	8.60 (2.68)	41	8.94 (16.71)	10.57 (17.38)	-1.07 (2.93)	9.67 [1.86, 17.49], 0.015	0.51 [0.09, 0.93]
Week 36	47	12.50 (21.33)	11.35 (21.17)	0.34 (2.70)	36	10.19 (20.81)	11.11 (15.94)	-0.59 (3.07)	0.93 [-7.11, 8.97], 0.820	0.05 [-0.38, 0.48]
Week 48	44	12.88 (21.82)	14.39 (24.27)	2.70 (2.77)	30	11.11 (22.03)	4.44 (11.52)	-7.46 (3.30)	10.16 [1.70, 18.63], 0.019	0.55 [0.08, 1.02]
Week 60	41	11.38 (20.56)	15.45 (23.68)	5.34 (2.84)	27	7.41 (14.12)	7.41 (14.12)	-3.76 (3.47)	9.09 [0.28, 17.90], 0.043	0.50 [0.00, 0.99]
Week 72	44	12.88 (21.82)	13.64 (18.07)	1.94 (2.77)	22	7.58 (14.30)	10.61 (18.93)	-1.53 (3.76)	3.47 [-5.72, 12.66], 0.458	0.19 [-0.32, 0.70]
Week 84	43	12.40 (21.85)	17.05 (23.43)	5.36 (2.79)	21	9.52 (15.43)	9.52 (15.43)	-2.58 (3.81)	7.94 [-1.35, 17.23], 0.094	0.44 [-0.09, 0.97]
Week 96	39	14.53 (22.68)	17.09 (22.78)	4.16 (2.91)	18	11.11 (16.17)	9.26 (15.36)	-3.11 (4.06)	7.26 [-2.55, 17.08], 0.147	0.41 [-0.16, 0.97]
Week 108	35	15.24 (23.35)	17.14 (23.39)	4.37 (3.04)	13	15.38 (17.30)	10.26 (16.01)	-2.67 (4.67)	7.04 [-3.86, 17.93], 0.205	0.40 [-0.24, 1.05]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:56

TABLE 5.3.13.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	4.88 (14.07)	NE (NE)	1.25 (2.19)	21	17.46 (32.69)	NE (NE)	1.50 (3.10)	-0.25 [-7.96, 7.46], 0.948	-0.02 [-0.54, 0.51]
Day 29	40	5.00 (14.22)	7.50 (15.99)	0.28 (2.80)	17	21.57 (35.24)	19.61 (29.01)	5.82 (4.24)	-5.54 [-15.74, 4.67], 0.286	-0.30 [-0.87, 0.27]
Week 12	38	5.13 (14.38)	12.28 (25.02)	4.75 (2.84)	19	16.67 (33.33)	14.04 (16.91)	1.25 (4.06)	3.50 [-6.42, 13.43], 0.487	0.19 [-0.36, 0.74]
Week 24	35	5.41 (14.73)	6.67 (15.76)	0.90 (2.93)	18	18.52 (34.72)	16.67 (26.20)	4.04 (4.15)	-3.14 [-13.37, 7.08], 0.545	-0.17 [-0.74, 0.40]
Week 36	35	5.56 (14.91)	3.81 (10.76)	-3.13 (2.94)	18	18.52 (34.72)	9.26 (15.36)	-0.61 (4.15)	-2.51 [-12.74, 7.71], 0.629	-0.14 [-0.71, 0.43]
Week 48	33	6.06 (15.49)	8.08 (20.46)	1.19 (2.96)	18	18.52 (34.72)	12.96 (25.92)	-1.42 (4.14)	2.62 [-7.56, 12.79], 0.612	0.15 [-0.43, 0.72]
Week 60	30	3.23 (10.02)	10.00 (19.87)	3.09 (3.08)	12	15.38 (37.55)	13.89 (22.29)	3.48 (4.66)	-0.40 [-11.60, 10.80], 0.944	-0.02 [-0.69, 0.65]
Week 72	30	4.44 (11.52)	6.67 (16.14)	0.67 (3.06)	15	20.00 (37.37)	11.11 (20.57)	-1.09 (4.40)	1.76 [-9.00, 12.53], 0.747	0.10 [-0.52, 0.72]
Week 84	28	3.57 (10.50)	7.14 (18.94)	1.82 (3.14)	12	16.67 (38.92)	13.89 (22.29)	2.64 (4.66)	-0.82 [-12.08, 10.44], 0.886	-0.05 [-0.72, 0.63]
Week 96	27	2.47 (8.90)	6.17 (16.11)	1.67 (3.20)	13	17.95 (37.55)	10.26 (21.01)	-0.59 (4.57)	2.26 [-8.96, 13.49], 0.691	0.13 [-0.53, 0.79]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:56

TABLE 5.3.13.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean Change from Baseline: (SD) LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	12.39 (23.01)	NE (NE) 2.19 (1.23)	88	10.98 (21.28)	NE (NE) 2.28 (1.83)	-0.08 [-4.42, 4.25], 0.970	0.00 [-0.26, 0.25]
Day 29	170	12.40 (23.11)	12.351 02 (1.62)	80	11.11 (21.73)	13.752 79 (2.35)	-1.77 [-7.37, 3.83], 0.535	-0.08 [-0.35, 0.18]
Week 12	172	12.38 (23.28)	11.820 13 (1.62)	82	8.94 (17.41)	13.413 50 (2.34)	-3.36 [-8.95, 2.22], 0.237	-0.16 [-0.42, 0.11]
Week 24	167	12.62 (23.54)	14.372 88 (1.63)	80	10.00 (20.13)	14.173 89 (2.35)	-1.02 [-6.64, 4.60], 0.723	-0.05 [-0.31, 0.22]
Week 36	164	11.45 (22.54)	14.022 44 (1.64)	75	11.11 (21.46)	13.332 34 (2.40)	0.09 [-5.61, 5.80], 0.974	0.00 [-0.27, 0.28]
Week 48	153	12.26 (23.42)	13.291 45 (1.67)	71	11.57 (21.78)	14.082 73 (2.44)	-1.28 [-7.09, 4.52], 0.664	-0.06 [-0.34, 0.22]
Week 60	152	11.18 (22.02)	15.574 02 (1.67)	68	10.29 (20.97)	11.761 49 (2.47)	2.53 [-3.33, 8.39], 0.397	0.12 [-0.16, 0.41]
Week 72	145	11.64 (23.36)	15.173 37 (1.70)	58	7.47 (18.78)	10.922 50 (2.60)	0.87 [-5.23, 6.96], 0.780	0.04 [-0.26, 0.35]
Week 84	140	11.11 (22.42)	12.863 03 (1.71)	51	7.19 (19.22)	9.152 02 (2.71)	1.01 [-5.28, 7.30], 0.754	0.05 [-0.27, 0.37]
Week 96	131	11.69 (23.92)	12.721 84 (1.75)	50	6.54 (18.88)	10.672 37 (2.73)	-0.53 [-6.90, 5.83], 0.869	-0.03 [-0.35, 0.30]
Week 108	110	12.42 (24.67)	12.730 99 (1.85)	42	5.56 (17.91)	11.113 99 (2.90)	-2.99 [-9.74, 3.76], 0.385	-0.16 [-0.51, 0.20]
Week 120	100	13.40 (25.80)	13.001 36 (1.91)	30	11.11 (23.71)	7.781 01 (3.25)	0.34 [-7.06, 7.74], 0.928	0.02 [-0.39, 0.43]
Week 132	85	12.02 (23.38)	15.292 88 (2.01)	25	12.00 (25.24)	5.33 (12.47) -2.24 (3.49)	5.12 [-2.77, 13.01], 0.203	0.29 [-0.16, 0.73]
Week 144	75	14.22 (24.61)	14.672 47 (2.11)	17	11.76 (20.21)	5.88 (13.10) -0.29 (4.07)	2.76 [-6.23, 11.75], 0.547	0.16 [-0.37, 0.69]
Week 156	67	10.45 (21.09)	12.442 83 (2.18)	13	12.82 (21.68)	12.825 74 (4.56)	-2.91 [-12.84, 7.01], 0.565	-0.17 [-0.77, 0.42]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:56

TABLE 5.3.13.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	8.67 (18.55)	NE (NE)	4.09 (1.10)	38	7.02 (19.23)	NE (NE)	-0.33 (2.42)	4.42 [-0.82, 9.66], 0.098	0.29 [-0.06, 0.65]
Day 29	164	8.69 (18.37)	11.79 (23.28)	3.52 (1.49)	34	7.84 (20.20)	11.76 (19.90)	3.66 (3.24)	-0.14 [-7.15, 6.87], 0.968	-0.01 [-0.38, 0.36]
Week 12	161	8.74 (18.78)	11.18 (21.06)	2.77 (1.50)	36	7.41 (19.70)	10.19 (19.22)	2.46 (3.20)	0.31 [-6.63, 7.25], 0.930	0.02 [-0.35, 0.38]
Week 24	160	8.70 (18.83)	14.58 (23.55)	6.32 (1.51)	32	7.29 (20.27)	7.29 (14.00)	-0.26 (3.32)	6.58 [-0.59, 13.74], 0.072	0.35 [-0.03, 0.73]
Week 36	157	7.97 (17.77)	11.68 (23.23)	3.67 (1.51)	30	7.78 (20.87)	7.78 (22.63)	1.07 (3.40)	2.60 [-4.70, 9.90], 0.485	0.14 [-0.25, 0.53]
Week 48	145	8.39 (18.65)	11.26 (23.31)	3.01 (1.55)	28	8.33 (21.52)	5.95 (18.27)	-1.03 (3.47)	4.04 [-3.43, 11.50], 0.289	0.22 [-0.19, 0.62]
Week 60	145	7.08 (16.24)	12.64 (22.59)	4.90 (1.55)	28	7.14 (21.00)	3.57 (10.50)	-3.25 (3.47)	8.15 [0.69, 15.62], 0.032	0.44 [0.03, 0.85]
Week 72	147	7.71 (17.91)	12.02 (23.71)	3.90 (1.55)	24	8.33 (22.52)	6.94 (16.97)	0.27 (3.65)	3.63 [-4.14, 11.41], 0.359	0.20 [-0.23, 0.63]
Week 84	145	6.67 (16.01)	11.49 (22.35)	4.56 (1.55)	24	8.33 (22.52)	5.56 (16.05)	-0.99 (3.65)	5.54 [-2.24, 13.33], 0.163	0.31 [-0.13, 0.74]
Week 96	134	7.79 (18.20)	10.95 (21.15)	3.49 (1.59)	22	9.09 (23.42)	1.52 (7.11)	-3.02 (3.76)	6.51 [-1.50, 14.52], 0.111	0.36 [-0.09, 0.82]
Week 108	115	7.54 (18.24)	11.88 (22.16)	3.73 (1.67)	17	5.88 (13.10)	5.88 (13.10)	2.56 (4.11)	1.17 [-7.53, 9.87], 0.792	0.07 [-0.44, 0.58]
Week 120	103	8.01 (19.43)	12.94 (24.80)	5.19 (1.73)	15	6.67 (13.80)	2.22 (8.61)	-2.34 (4.31)	7.53 [-1.58, 16.63], 0.105	0.44 [-0.10, 0.99]
Week 132	84	6.27 (16.66)	11.90 (21.73)	4.00 (1.86)	13	5.13 (12.52)	0.00 (0.00)	-3.06 (4.55)	7.07 [-2.56, 16.70], 0.150	0.43 [-0.16, 1.01]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:56

TABLE 5.3.13.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	16.19 (25.78)	NE (NE)	0.85 (1.63)	115	13.33 (24.10)	NE (NE)	-0.07 (1.62)	0.91 [-3.62, 5.45], 0.692	0.05 [-0.21, 0.32]
Day 29	98	16.16 (26.24)	13.27 (21.80)	-1.29 (2.15)	101	14.05 (25.01)	13.20 (22.15)	-0.78 (2.09)	-0.52 [-6.41, 5.38], 0.863	-0.02 [-0.30, 0.25]
Week 12	99	16.00 (25.72)	14.14 (22.38)	-0.83 (2.15)	106	11.84 (22.08)	13.21 (20.92)	-0.58 (2.07)	-0.24 [-6.10, 5.62], 0.935	-0.01 [-0.29, 0.26]
Week 24	90	16.85 (26.29)	14.44 (21.81)	0.11 (2.21)	107	11.84 (22.08)	15.26 (22.09)	1.63 (2.06)	-1.52 [-7.46, 4.43], 0.616	-0.07 [-0.35, 0.21]
Week 36	89	15.75 (25.98)	12.73 (22.76)	-1.34 (2.22)	99	13.13 (24.20)	13.47 (21.25)	-0.85 (2.11)	-0.49 [-6.51, 5.52], 0.872	-0.02 [-0.31, 0.26]
Week 48	85	16.86 (26.54)	15.29 (24.43)	0.18 (2.25)	91	13.77 (24.78)	13.19 (24.79)	-1.53 (2.17)	1.71 [-4.44, 7.85], 0.585	0.08 [-0.21, 0.38]
Week 60	78	15.81 (26.17)	18.80 (29.22)	5.05 (2.31)	79	11.25 (22.47)	13.50 (24.18)	-0.67 (2.28)	5.72 [-0.66, 12.10], 0.079	0.28 [-0.04, 0.59]
Week 72	72	17.35 (27.28)	17.13 (24.38)	2.50 (2.38)	71	9.86 (22.11)	12.21 (21.26)	-1.16 (2.37)	3.66 [-2.95, 10.27], 0.277	0.18 [-0.15, 0.51]
Week 84	66	18.41 (28.00)	16.16 (27.58)	3.16 (2.45)	60	9.44 (22.21)	11.67 (18.23)	-0.32 (2.51)	3.48 [-3.42, 10.39], 0.322	0.18 [-0.17, 0.53]
Week 96	63	17.99 (28.60)	16.40 (26.69)	1.61 (2.49)	59	9.44 (22.21)	13.56 (21.55)	0.06 (2.53)	1.55 [-5.44, 8.54], 0.663	0.08 [-0.28, 0.43]
Week 108	53	20.13 (29.48)	14.47 (24.03)	-0.39 (2.65)	45	10.37 (23.38)	13.33 (26.01)	0.59 (2.77)	-0.98 [-8.54, 6.59], 0.800	-0.05 [-0.45, 0.35]
Week 120	44	22.22 (30.98)	13.64 (23.09)	-0.36 (2.85)	28	15.48 (29.37)	11.90 (20.72)	-0.72 (3.32)	0.36 [-8.22, 8.94], 0.934	0.02 [-0.45, 0.49]
Week 132	39	21.37 (28.08)	17.09 (24.03)	3.74 (2.98)	25	13.33 (25.46)	9.33 (18.05)	-2.19 (3.48)	5.93 [-3.08, 14.94], 0.197	0.33 [-0.18, 0.83]
Week 144	37	20.72 (28.71)	13.51 (24.16)	-0.55 (3.03)	16	16.67 (29.81)	12.50 (23.96)	-0.54 (4.22)	-0.00 [-10.16, 10.15], 0.999	0.00 [-0.59, 0.59]
Week 156	29	20.69 (30.10)	12.64 (24.26)	0.25 (3.34)	13	10.26 (21.01)	15.38 (22.01)	6.13 (4.64)	-5.89 [-17.16, 5.39], 0.306	-0.33 [-0.99, 0.32]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:57

TABLE 5.3.13.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.5913
Geographic Region	0.1378
Volume of Disease	0.3829

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:57

TABLE 5.3.14.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Diarrhoea (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	78 (36.6%)	135 (63.4%)	33.24 (1.68)	47.21 [32.53; NE]	0.83 [0.58; 1.18]	0.2906	0.5640
Docetaxel + NSAA + ADT	149	54 (36.2%)	95 (63.8%)	15.23 (0.81)	NE [19.29; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	38 (39.6%)	58 (60.4%)	25.22 (1.74)	38.64 [22.11; NE]	0.65 [0.33; 1.28]	0.2055	0.5640
Docetaxel + NSAA + ADT	22	11 (50.0%)	11 (50.0%)	7.69 (0.88)	9.94 [3.22; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	22 (36.1%)	39 (63.9%)	24.73 (2.03)	36.11 [17.02; NE]	0.66 [0.35; 1.24]	0.1886	0.8456
Docetaxel + NSAA + ADT	48	19 (39.6%)	29 (60.4%)	14.79 (1.45)	22.31 [8.61; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	14 (32.6%)	29 (67.4%)	30.02 (2.82)	42.05 [14.75; NE]	0.70 [0.31; 1.58]	0.3846	0.8456
Docetaxel + NSAA + ADT	24	10 (41.7%)	14 (58.3%)	13.46 (1.72)	NE [5.45; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	80 (39.0%)	125 (61.0%)	32.35 (1.72)	47.21 [28.09; NE]	0.90 [0.60; 1.33]	0.5881	0.8456
Docetaxel + NSAA + ADT	99	36 (36.4%)	63 (63.6%)	14.78 (1.02)	NE [11.14; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	73 (37.4%)	122 (62.6%)	32.71 (1.79)	52.44 [36.11; NE]	1.50 [0.77; 2.92]	0.2282	0.0415
Docetaxel + NSAA + ADT	45	10 (22.2%)	35 (77.8%)	9.00 (0.60)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	43 (37.7%)	71 (62.3%)	30.34 (2.00)	47.21 [22.11; NE]	0.66 [0.44; 0.99]	0.0408	0.0415
Docetaxel + NSAA + ADT	126	55 (43.7%)	71 (56.3%)	14.07 (0.88)	22.31 [11.01; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:57

TABLE 5.3.14.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Diarrhoea - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	6.49 (15.30)	NE (NE)	1.44 (0.74)	135	7.16 (14.90)	NE (NE)	-0.10 (0.95)	1.54 [-0.82, 3.90], 0.199	0.14 [-0.08, 0.36]
Day 29	181	6.81 (15.60)	6.45 (14.96)	0.23 (1.10)	120	7.50 (15.26)	8.06 (17.82)	1.25 (1.34)	-1.02 [-4.43, 2.39], 0.557	-0.07 [-0.30, 0.16]
Week 12	180	6.63 (15.48)	8.33 (18.27)	2.04 (1.11)	127	7.35 (15.09)	8.14 (14.98)	1.91 (1.32)	0.13 [-3.25, 3.50], 0.941	0.01 [-0.22, 0.24]
Week 24	174	6.32 (15.36)	8.05 (17.16)	1.89 (1.12)	122	7.65 (15.32)	10.38 (17.71)	4.20 (1.34)	-2.31 [-5.73, 1.11], 0.185	-0.16 [-0.39, 0.08]
Week 36	167	6.11 (14.84)	6.39 (15.92)	0.53 (1.14)	115	6.96 (14.97)	6.96 (13.61)	0.90 (1.37)	-0.37 [-3.86, 3.12], 0.835	-0.03 [-0.26, 0.21]
Week 48	157	5.52 (14.04)	6.16 (16.80)	0.66 (1.16)	106	6.92 (15.06)	5.35 (13.12)	-0.83 (1.41)	1.50 [-2.09, 5.09], 0.413	0.10 [-0.14, 0.35]
Week 60	155	6.02 (14.94)	6.88 (17.69)	1.23 (1.17)	95	6.67 (15.06)	5.96 (15.36)	0.08 (1.47)	1.15 [-2.54, 4.84], 0.540	0.08 [-0.18, 0.33]
Week 72	148	5.86 (14.92)	6.31 (15.72)	0.65 (1.19)	81	5.76 (13.73)	4.53 (11.49)	-1.37 (1.56)	2.02 [-1.84, 5.87], 0.305	0.14 [-0.13, 0.41]
Week 84	144	5.79 (14.92)	7.87 (16.72)	1.98 (1.20)	72	5.56 (13.70)	5.09 (12.08)	-0.76 (1.64)	2.75 [-1.24, 6.73], 0.177	0.19 [-0.09, 0.48]
Week 96	134	5.47 (14.27)	6.97 (15.87)	1.11 (1.23)	70	5.24 (12.22)	5.24 (14.62)	-0.53 (1.66)	1.65 [-2.41, 5.70], 0.426	0.12 [-0.17, 0.41]
Week 108	110	4.85 (13.42)	7.27 (15.89)	1.91 (1.33)	55	5.45 (12.45)	6.67 (14.91)	0.03 (1.83)	1.88 [-2.55, 6.31], 0.406	0.14 [-0.19, 0.46]
Week 120	101	4.62 (12.50)	5.61 (15.68)	1.15 (1.38)	37	4.50 (11.55)	2.70 (9.22)	-1.61 (2.17)	2.76 [-2.27, 7.79], 0.282	0.21 [-0.17, 0.58]
Week 132	88	4.92 (12.92)	7.20 (17.10)	1.49 (1.46)	33	4.04 (11.05)	5.05 (14.72)	1.10 (2.28)	0.39 [-4.91, 5.68], 0.886	0.03 [-0.37, 0.43]
Week 144	69	4.69 (12.97)	10.14 (20.85)	3.77 (1.61)	24	4.17 (11.26)	0.00 (0.00)	-3.65 (2.63)	7.42 [1.39, 13.45], 0.016	0.57 [0.10, 1.04]
Week 156	65	4.62 (13.01)	6.67 (13.44)	1.53 (1.65)	17	1.96 (8.08)	1.96 (8.08)	-2.15 (3.11)	3.68 [-3.18, 10.54], 0.293	0.28 [-0.25, 0.82]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:58

TABLE 5.3.14.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 -Diarrhoea - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	4.55 (16.13)	NE (NE)	2.09 (1.07)	20	6.67 (13.68)	NE (NE)	2.96 (2.25)	-0.86 [-5.80, 4.07], 0.730	-0.08 [-0.57, 0.40]
Day 29	83	4.42 (16.27)	4.82 (13.90)	1.10 (1.56)	19	7.02 (13.96)	3.51 (10.51)	-1.31 (3.27)	2.41 [-4.70, 9.52], 0.505	0.17 [-0.33, 0.67]
Week 12	83	3.61 (12.76)	4.82 (12.89)	1.28 (1.56)	19	5.26 (12.49)	14.04 (20.23)	8.85 (3.26)	-7.57 [-14.68, -0.46], 0.037	-0.53 [-1.03, -0.02]
Week 24	80	3.75 (12.98)	5.83 (14.79)	2.38 (1.58)	18	7.02 (13.96)	11.11 (19.80)	5.36 (3.34)	-2.98 [-10.25, 4.29], 0.421	-0.21 [-0.72, 0.30]
Week 36	81	3.70 (12.91)	5.76 (13.73)	2.37 (1.58)	17	5.88 (13.10)	3.92 (11.07)	1.52 (3.40)	0.85 [-6.51, 8.22], 0.820	0.06 [-0.46, 0.58]
Week 48	75	3.11 (11.19)	5.33 (12.30)	1.89 (1.62)	18	5.56 (12.78)	5.56 (17.15)	1.21 (3.33)	0.68 [-6.61, 7.98], 0.854	0.05 [-0.47, 0.56]
Week 60	69	3.38 (11.64)	5.31 (12.29)	2.33 (1.67)	13	4.76 (12.10)	10.26 (21.01)	4.63 (3.75)	-2.30 [-10.37, 5.78], 0.576	-0.17 [-0.76, 0.43]
Week 72	72	2.78 (10.83)	4.17 (12.43)	1.50 (1.65)	15	4.44 (11.73)	6.67 (18.69)	1.56 (3.56)	-0.06 [-7.77, 7.65], 0.988	0.00 [-0.56, 0.55]
Week 84	68	3.43 (11.72)	3.92 (10.82)	1.32 (1.68)	13	2.56 (9.25)	7.69 (27.74)	3.25 (3.75)	-1.94 [-10.01, 6.13], 0.637	-0.14 [-0.73, 0.45]
Week 96	66	3.54 (11.88)	7.58 (17.34)	4.67 (1.70)	13	5.13 (12.52)	7.69 (19.97)	1.53 (3.75)	3.14 [-4.95, 11.24], 0.445	0.23 [-0.37, 0.82]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:58

TABLE 5.3.14.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 -Diarrhoea - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	9.26 (20.90)	NE (NE) -0.02 (1.41)	44	9.85 (15.38)	NE (NE) 0.99 (1.66)	-1.01 [-5.33, 3.31], 0.643	-0.09 [-0.49, 0.31]
Day 29	52	9.62 (21.22)	8.97 (18.80) 0.60 (2.10)	38	10.53 (15.70)	7.89 (14.36) -1.30 (2.43)	1.90 [-4.40, 8.20], 0.554	0.13 [-0.29, 0.54]
Week 12	49	8.00 (17.25)	8.16 (17.39) 0.61 (2.15)	41	9.76 (15.35)	8.94 (14.95) 0.56 (2.36)	0.05 [-6.22, 6.33], 0.986	0.00 [-0.41, 0.42]
Week 24	48	6.94 (16.78)	7.64 (15.74) -0.37 (2.16)	41	9.76 (15.35)	12.20 (16.26) 3.86 (2.37)	-4.23 [-10.54, 2.08], 0.189	-0.28 [-0.70, 0.14]
Week 36	48	7.64 (17.18)	7.64 (17.18) -0.33 (2.17)	36	8.33 (14.64)	11.11 (15.94) 3.44 (2.48)	-3.76 [-10.24, 2.72], 0.254	-0.25 [-0.68, 0.19]
Week 48	44	6.82 (15.38)	7.58 (20.16) 0.40 (2.24)	30	7.78 (14.34)	7.78 (16.80) -0.31 (2.67)	0.71 [-6.13, 7.55], 0.839	0.05 [-0.42, 0.51]
Week 60	41	7.32 (17.50)	5.69 (14.72) -1.08 (2.30)	27	6.17 (13.19)	6.17 (13.19) -1.00 (2.79)	-0.08 [-7.18, 7.01], 0.982	-0.01 [-0.49, 0.48]
Week 72	44	7.58 (17.41)	5.30 (15.98) -1.58 (2.24)	22	4.55 (11.71)	7.58 (14.30) 0.36 (3.03)	-1.94 [-9.35, 5.47], 0.607	-0.13 [-0.64, 0.38]
Week 84	43	7.75 (17.57)	6.98 (15.53) -0.06 (2.26)	21	6.35 (13.41)	7.94 (14.55) 0.45 (3.08)	-0.51 [-8.01, 6.99], 0.894	-0.04 [-0.56, 0.49]
Week 96	39	5.13 (14.38)	6.84 (15.63) 0.56 (2.36)	18	7.41 (14.26)	7.41 (18.28) -0.05 (3.28)	0.61 [-7.33, 8.54], 0.881	0.04 [-0.52, 0.60]
Week 108	35	4.76 (14.33)	7.62 (16.34) 1.02 (2.47)	13	7.69 (14.62)	12.82 (21.68) 3.86 (3.76)	-2.85 [-11.68, 5.99], 0.527	-0.20 [-0.84, 0.44]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:58

TABLE 5.3.14.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Diarrhoea - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	2.44 (8.79)	NE (NE)	0.30 (1.31)	23	5.80 (12.92)	NE (NE)	3.15 (1.77)	-2.85 [-7.38, 1.69], 0.210	-0.32 [-0.83, 0.20]
Day 29	40	2.50 (8.89)	0.83 (5.27)	-2.44 (2.00)	19	5.26 (12.49)	10.53 (24.98)	7.08 (2.87)	-9.51 [-16.43, -2.60], 0.007	-0.74 [-1.30, -0.18]
Week 12	39	1.71 (7.45)	1.71 (7.45)	-1.85 (2.03)	22	6.06 (13.16)	6.06 (13.16)	4.73 (2.73)	-6.57 [-13.36, 0.21], 0.058	-0.50 [-1.03, 0.03]
Week 24	37	1.80 (7.64)	5.41 (14.73)	2.88 (2.08)	20	6.67 (13.68)	11.67 (16.31)	8.50 (2.85)	-5.62 [-12.65, 1.41], 0.116	-0.43 [-0.98, 0.12]
Week 36	36	1.85 (7.74)	2.78 (9.34)	-0.19 (2.10)	20	5.00 (12.21)	5.00 (12.21)	2.75 (2.82)	-2.94 [-9.92, 4.05], 0.408	-0.23 [-0.77, 0.32]
Week 48	33	1.01 (5.80)	5.05 (18.86)	1.54 (2.19)	20	6.67 (13.68)	3.33 (10.26)	1.60 (2.87)	-0.06 [-7.29, 7.17], 0.987	0.00 [-0.56, 0.55]
Week 60	31	2.15 (8.32)	4.30 (11.36)	1.23 (2.23)	14	4.76 (12.10)	0.00 (0.00)	-0.15 (3.26)	1.38 [-6.42, 9.18], 0.728	0.11 [-0.52, 0.74]
Week 72	30	2.22 (8.46)	2.22 (8.46)	-1.04 (2.26)	16	4.17 (11.39)	2.08 (8.33)	1.96 (3.08)	-3.00 [-10.54, 4.54], 0.433	-0.24 [-0.85, 0.37]
Week 84	28	2.38 (8.74)	3.57 (10.50)	1.38 (2.32)	13	5.13 (12.52)	2.56 (9.25)	1.89 (3.36)	-0.51 [-8.58, 7.56], 0.902	-0.04 [-0.70, 0.62]
Week 96	27	2.47 (8.90)	3.70 (10.68)	1.19 (2.35)	14	4.76 (12.10)	0.00 (0.00)	-0.04 (3.25)	1.23 [-6.70, 9.16], 0.761	0.10 [-0.55, 0.74]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:58

TABLE 5.3.14.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Diarrhoea - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	5.65 (14.77)	NE (NE)	1.89 (0.75)	88	6.06 (14.77)	NE (NE)	0.53 (1.15)	1.37 [-1.34, 4.07], 0.322	0.13 [-0.13, 0.38]
Day 29	172	5.81 (15.03)	6.20 (14.43)	0.93 (1.13)	82	6.50 (15.22)	6.50 (16.09)	0.66 (1.64)	0.27 [-3.63, 4.17], 0.892	0.02 [-0.24, 0.28]
Week 12	175	5.90 (15.06)	8.19 (17.95)	2.72 (1.12)	83	6.02 (14.86)	9.64 (16.89)	3.85 (1.63)	-1.12 [-5.01, 2.77], 0.572	-0.08 [-0.34, 0.19]
Week 24	169	5.92 (15.14)	7.69 (17.06)	2.49 (1.14)	79	6.67 (15.37)	9.28 (19.20)	3.58 (1.66)	-1.09 [-5.04, 2.86], 0.589	-0.07 [-0.34, 0.19]
Week 36	164	5.42 (14.36)	6.50 (15.61)	1.79 (1.15)	76	6.58 (15.41)	4.82 (11.81)	-0.41 (1.69)	2.20 [-1.80, 6.21], 0.281	0.15 [-0.12, 0.42]
Week 48	155	4.95 (13.59)	5.59 (13.06)	1.00 (1.17)	74	6.31 (15.29)	4.95 (13.15)	-0.79 (1.70)	1.79 [-2.27, 5.85], 0.387	0.12 [-0.16, 0.40]
Week 60	152	5.26 (13.89)	7.02 (17.42)	2.21 (1.18)	67	6.86 (15.83)	7.96 (18.43)	1.71 (1.77)	0.50 [-3.68, 4.67], 0.815	0.03 [-0.25, 0.32]
Week 72	146	4.57 (13.35)	6.39 (15.32)	1.83 (1.20)	58	6.32 (14.59)	4.60 (13.17)	-2.02 (1.87)	3.85 [-0.51, 8.21], 0.083	0.27 [-0.04, 0.57]
Week 84	141	4.73 (13.56)	7.09 (15.84)	2.25 (1.22)	51	4.58 (13.37)	5.23 (16.83)	-0.71 (1.96)	2.96 [-1.57, 7.48], 0.200	0.21 [-0.11, 0.53]
Week 96	134	5.22 (14.07)	7.96 (17.43)	2.87 (1.24)	51	4.58 (11.58)	6.54 (16.36)	0.03 (1.96)	2.84 [-1.71, 7.39], 0.221	0.20 [-0.12, 0.52]
Week 108	109	4.24 (12.04)	5.50 (13.99)	1.36 (1.34)	41	5.56 (12.57)	7.32 (13.97)	0.09 (2.14)	1.27 [-3.67, 6.22], 0.614	0.09 [-0.27, 0.45]
Week 120	102	3.92 (10.79)	4.25 (12.12)	0.72 (1.38)	29	3.45 (10.33)	3.45 (10.33)	-0.75 (2.48)	1.48 [-4.07, 7.02], 0.601	0.11 [-0.30, 0.52]
Week 132	86	4.26 (11.20)	7.36 (16.49)	2.30 (1.47)	24	4.17 (11.26)	5.56 (16.05)	1.59 (2.68)	0.71 [-5.28, 6.70], 0.817	0.05 [-0.40, 0.51]
Week 144	73	4.44 (11.41)	8.68 (19.27)	3.61 (1.57)	170.00 (0.00)	1.96 (8.08)	0.58 (3.19)		3.04 [-3.91, 9.98], 0.391	0.23 [-0.30, 0.76]
Week 156	67	3.48 (10.27)	3.98 (10.89)	0.42 (1.65)	130.00 (0.00)	2.56 (9.25)	-0.00 (3.61)		0.42 [-7.26, 8.10], 0.915	0.03 [-0.56, 0.63]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:58

TABLE 5.3.14.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Diarrhoea - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)					Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)		N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	5.78 (14.11)	NE (NE)	1.60 (0.81)		39	11.11 (19.25)	NE (NE)	-3.03 (1.78)	4.62 [0.76, 8.49], 0.019	0.41 [0.06, 0.76]
Day 29	165	5.86 (14.23)	6.67 (15.27)	0.69 (1.16)		35	11.43 (19.71)	8.57 (20.36)	0.63 (2.53)	0.06 [-5.41, 5.52], 0.983	0.00 [-0.36, 0.37]
Week 12	163	5.89 (14.27)	8.59 (18.74)	2.64 (1.17)		37	11.71 (19.59)	7.21 (13.91)	-1.54 (2.49)	4.18 [-1.23, 9.59], 0.130	0.27 [-0.08, 0.63]
Week 24	161	5.38 (13.89)	7.25 (16.54)	1.43 (1.17)		32	12.12 (20.10)	4.17 (11.20)	-3.08 (2.63)	4.51 [-1.15, 10.17], 0.118	0.30 [-0.08, 0.68]
Week 36	158	5.24 (13.28)	7.59 (16.78)	2.15 (1.18)		31	12.90 (20.51)	6.45 (13.39)	-1.15 (2.67)	3.30 [-2.45, 9.04], 0.260	0.22 [-0.17, 0.61]
Week 48	147	4.99 (13.15)	6.80 (17.42)	1.80 (1.21)		29	12.64 (20.73)	3.45 (10.33)	-5.06 (2.73)	6.86 [0.98, 12.74], 0.022	0.46 [0.06, 0.86]
Week 60	146	5.02 (13.18)	7.08 (16.71)	1.95 (1.21)		28	12.64 (20.73)	7.14 (13.93)	-0.80 (2.77)	2.75 [-3.20, 8.70], 0.364	0.19 [-0.22, 0.59]
Week 72	147	4.54 (12.73)	7.03 (16.19)	1.82 (1.22)		25	10.67 (18.56)	2.67 (9.23)	-4.60 (2.86)	6.42 [0.29, 12.54], 0.040	0.44 [0.02, 0.87]
Week 84	145	4.83 (13.02)	7.36 (16.42)	2.19 (1.22)		25	9.33 (18.05)	4.00 (11.06)	-4.12 (2.85)	6.32 [0.22, 12.41], 0.042	0.44 [0.01, 0.86]
Week 96	137	4.87 (13.12)	7.06 (16.39)	1.69 (1.24)		23	7.25 (14.06)	4.35 (11.48)	-3.00 (2.93)	4.69 [-1.57, 10.94], 0.142	0.33 [-0.11, 0.77]
Week 108	114	4.35 (12.11)	5.56 (14.65)	0.48 (1.33)		18	7.41 (14.26)	1.85 (7.86)	-5.99 (3.21)	6.47 [-0.37, 13.30], 0.064	0.47 [-0.03, 0.97]
Week 120	104	5.13 (12.95)	5.45 (15.48)	1.09 (1.37)		15	4.44 (11.73)	2.22 (8.61)	-3.94 (3.46)	5.04 [-2.25, 12.32], 0.176	0.37 [-0.17, 0.91]
Week 132	85	5.49 (13.46)	7.45 (17.35)	1.20 (1.47)		13	5.13 (12.52)	2.56 (9.25)	-3.70 (3.66)	4.90 [-2.84, 12.63], 0.215	0.37 [-0.22, 0.95]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:59

TABLE 5.3.14.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Diarrhoea - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	6.03 (17.77)	NE (NE)	1.39 (0.94)	116	5.75 (12.65)	NE (NE)	2.33 (0.96)	-0.94 [-3.57, 1.69], 0.481	-0.09 [-0.36, 0.17]
Day 29	99	6.40 (18.24)	4.71 (13.48)	-0.12 (1.43)	104	6.09 (12.94)	7.05 (15.87)	1.57 (1.39)	-1.68 [-5.59, 2.23], 0.399	-0.12 [-0.39, 0.16]
Week 12	100	5.33 (15.51)	5.00 (12.87)	0.17 (1.43)	109	5.50 (12.43)	9.48 (16.41)	4.71 (1.37)	-4.54 [-8.41, -0.67], 0.022	-0.32 [-0.59, -0.04]
Week 24	93	5.73 (16.02)	7.53 (16.40)	2.47 (1.47)	108	6.17 (13.01)	12.35 (19.11)	7.22 (1.37)	-4.75 [-8.69, -0.81], 0.018	-0.33 [-0.61, -0.05]
Week 36	90	5.49 (15.92)	3.70 (11.66)	-1.06 (1.49)	101	4.95 (11.91)	6.60 (13.35)	2.34 (1.41)	-3.40 [-7.42, 0.62], 0.097	-0.24 [-0.52, 0.05]
Week 48	85	4.31 (13.40)	4.31 (11.25)	-0.53 (1.52)	95	4.91 (11.88)	5.96 (14.57)	1.34 (1.44)	-1.87 [-5.99, 2.25], 0.373	-0.13 [-0.43, 0.16]
Week 60	78	5.56 (15.59)	5.13 (15.27)	0.52 (1.58)	80	4.17 (11.09)	6.25 (16.85)	1.69 (1.55)	-1.17 [-5.50, 3.17], 0.598	-0.08 [-0.40, 0.23]
Week 72	73	5.48 (15.73)	2.74 (10.76)	-1.32 (1.62)	71	3.76 (10.61)	5.63 (13.79)	0.82 (1.63)	-2.13 [-6.64, 2.37], 0.353	-0.15 [-0.48, 0.17]
Week 84	67	5.47 (15.99)	4.98 (11.97)	0.77 (1.68)	60	3.33 (10.08)	6.11 (16.80)	1.52 (1.75)	-0.75 [-5.50, 4.00], 0.757	-0.05 [-0.40, 0.29]
Week 96	63	4.76 (14.49)	7.41 (16.33)	3.17 (1.72)	60	4.44 (11.43)	6.11 (16.80)	1.18 (1.74)	1.99 [-2.81, 6.79], 0.416	0.15 [-0.21, 0.50]
Week 108	52	3.77 (12.51)	6.41 (13.27)	2.92 (1.86)	43	5.30 (12.33)	10.08 (17.11)	3.79 (2.01)	-0.87 [-6.24, 4.50], 0.750	-0.07 [-0.47, 0.34]
Week 120	45	1.48 (6.95)	4.44 (11.46)	1.96 (2.04)	27	4.94 (12.07)	3.70 (10.68)	0.20 (2.47)	1.77 [-4.53, 8.07], 0.582	0.13 [-0.35, 0.61]
Week 132	39	0.85 (5.34)	6.84 (15.63)	5.64 (2.23)	24	4.17 (11.26)	6.94 (16.97)	4.20 (2.61)	1.44 [-5.24, 8.13], 0.672	0.11 [-0.40, 0.62]
Week 144	37	0.90 (5.48)	8.11 (14.50)	5.11 (2.38)	16	2.08 (8.33)	2.08 (8.33)	0.40 (3.22)	4.70 [-2.80, 12.20], 0.219	0.36 [-0.23, 0.95]
Week 156	29	1.15 (6.19)	2.30 (8.60)	-0.27 (2.74)	13	0.00 (0.00)	2.56 (9.25)	1.67 (3.89)	-1.95 [-10.26, 6.36], 0.646	-0.15 [-0.81, 0.50]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:59

TABLE 5.3.14.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Diarrhoea - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.4068
Geographic Region	0.4743
Volume of Disease	0.0078

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:59

TABLE 5.3.15.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Financial difficulties (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	56 (26.3%)	157 (73.7%)	29.24 (1.07)	NE [NE; NE]	0.96 [0.63; 1.45]	0.8334	0.0859
Docetaxel + NSAA + ADT	149	37 (24.8%)	112 (75.2%)	17.23 (0.70)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	30 (31.3%)	66 (68.8%)	30.62 (1.73)	NE [30.59; NE]	3.22 [0.77; 13.51]	0.0917	0.0859
Docetaxel + NSAA + ADT	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	10.63 (0.69)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	14 (23.0%)	47 (77.0%)	18.87 (0.88)	NE [NE; NE]	0.75 [0.35; 1.63]	0.4692	0.4978
Docetaxel + NSAA + ADT	48	12 (25.0%)	36 (75.0%)	12.08 (0.76)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	9 (20.9%)	34 (79.1%)	19.28 (1.02)	NE [NE; NE]	0.92 [0.31; 2.76]	0.8847	0.4978
Docetaxel + NSAA + ADT	24	5 (20.8%)	19 (79.2%)	4.93 (0.35)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	63 (30.7%)	142 (69.3%)	30.08 (1.23)	NE [NE; NE]	1.27 [0.78; 2.06]	0.3423	0.4978
Docetaxel + NSAA + ADT	99	22 (22.2%)	77 (77.8%)	17.82 (0.83)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	53 (27.2%)	142 (72.8%)	29.31 (1.10)	NE [NE; NE]	0.73 [0.39; 1.34]	0.3025	0.1272
Docetaxel + NSAA + ADT	45	13 (28.9%)	32 (71.1%)	15.79 (1.53)	NE [21.91; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	33 (28.9%)	81 (71.1%)	30.59 (1.64)	NE [41.59; NE]	1.33 [0.79; 2.24]	0.2732	0.1272
Docetaxel + NSAA + ADT	126	26 (20.6%)	100 (79.4%)	14.91 (0.51)	NE [NE; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:59

TABLE 5.3.15.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Financial difficulties - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	189	13.40 (26.35)	NE (NE)	-0.82 (1.10)	136	15.44 (26.58)	NE (NE)	0.08 (1.35)	-0.90 [-4.32, 2.51], 0.602	-0.06 [-0.28, 0.16]
Day 29	179	13.52 (26.06)	11.55 (25.30)	-1.49 (1.38)	120	15.83 (26.63)	15.00 (27.96)	-0.09 (1.66)	-1.39 [-5.64, 2.86], 0.520	-0.08 [-0.31, 0.16]
Week 12	178	13.89 (26.80)	9.74 (23.07)	-3.58 (1.39)	127	14.70 (25.43)	14.17 (25.72)	0.80 (1.64)	-4.38 [-8.60, -0.16], 0.042	-0.24 [-0.46, -0.01]
Week 24	173	13.87 (26.42)	11.56 (23.46)	-1.61 (1.40)	121	14.91 (25.68)	17.08 (28.58)	3.15 (1.67)	-4.77 [-9.03, -0.50], 0.028	-0.26 [-0.49, -0.03]
Week 36	167	13.21 (26.28)	11.38 (22.49)	-1.13 (1.41)	116	15.23 (26.15)	15.23 (27.24)	1.03 (1.69)	-2.17 [-6.48, 2.15], 0.324	-0.12 [-0.36, 0.12]
Week 48	156	11.75 (24.19)	11.11 (21.86)	-0.63 (1.44)	106	15.09 (26.88)	18.87 (29.46)	4.69 (1.73)	-5.32 [-9.73, -0.91], 0.018	-0.30 [-0.54, -0.05]
Week 60	151	12.34 (24.98)	11.26 (23.69)	-0.68 (1.45)	94	14.58 (25.96)	16.31 (27.97)	2.75 (1.79)	-3.43 [-7.94, 1.08], 0.136	-0.20 [-0.45, 0.06]
Week 72	147	10.36 (22.28)	9.98 (23.22)	-0.53 (1.46)	81	13.41 (25.58)	15.23 (27.41)	1.74 (1.86)	-2.28 [-6.92, 2.37], 0.337	-0.13 [-0.40, 0.14]
Week 84	141	9.79 (21.97)	9.69 (22.73)	0.19 (1.48)	73	15.53 (26.11)	13.70 (26.55)	-1.10 (1.93)	1.29 [-3.49, 6.07], 0.596	0.08 [-0.21, 0.36]
Week 96	132	11.28 (23.17)	11.36 (24.31)	0.34 (1.50)	71	14.55 (26.27)	12.68 (24.15)	-0.64 (1.94)	0.98 [-3.84, 5.80], 0.690	0.06 [-0.23, 0.35]
Week 108	108	11.93 (24.23)	11.42 (27.78)	0.27 (1.59)	56	14.29 (27.60)	11.90 (27.29)	-0.22 (2.09)	0.48 [-4.68, 5.65], 0.854	0.03 [-0.29, 0.35]
Week 120	99	10.33 (23.54)	9.43 (22.86)	-1.85 (1.64)	37	16.67 (29.76)	7.21 (17.80)	-3.58 (2.43)	1.73 [-4.04, 7.50], 0.557	0.11 [-0.27, 0.49]
Week 132	86	13.03 (25.60)	12.40 (27.08)	-0.48 (1.71)	32	17.65 (30.96)	7.29 (20.27)	-2.26 (2.56)	1.78 [-4.26, 7.83], 0.563	0.12 [-0.29, 0.53]
Week 144	69	13.81 (26.91)	14.01 (25.18)	0.17 (1.84)	24	6.94 (13.83)	4.17 (11.26)	-3.41 (2.89)	3.58 [-3.14, 10.29], 0.296	0.25 [-0.22, 0.71]
Week 156	63	10.42 (24.40)	12.17 (25.61)	-0.51 (1.91)	17	7.84 (14.57)	5.88 (17.62)	-1.73 (3.33)	1.22 [-6.27, 8.71], 0.749	0.09 [-0.45, 0.62]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:23:00

TABLE 5.3.15.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Financial difficulties - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	4.92 (15.61)	NE (NE)	1.03 (0.78)	20	5.00 (22.36)	NE (NE)	-2.17 (1.63)	3.20 [-0.38, 6.79], 0.080	0.43 [-0.06, 0.92]
Day 29	82	4.02 (12.09)	3.66 (10.48)	-0.70 (1.19)	19	5.26 (22.94)	3.51 (10.51)	-1.38 (2.48)	0.67 [-4.74, 6.09], 0.807	0.06 [-0.44, 0.56]
Week 12	82	5.22 (16.03)	5.28 (13.32)	0.33 (1.19)	19	5.26 (22.94)	1.75 (7.65)	-3.13 (2.48)	3.46 [-1.95, 8.87], 0.209	0.32 [-0.18, 0.82]
Week 24	80	5.42 (16.30)	5.83 (14.79)	0.81 (1.21)	19	5.26 (22.94)	5.26 (16.72)	0.26 (2.48)	0.55 [-4.87, 5.98], 0.842	0.05 [-0.45, 0.55]
Week 36	80	5.35 (16.21)	7.08 (13.72)	2.28 (1.21)	17	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-3.07 (2.61)	5.35 [-0.32, 11.01], 0.064	0.49 [-0.04, 1.02]
Week 48	75	5.33 (16.48)	4.00 (10.90)	-0.83 (1.24)	18	0.00 (0.00)	1.85 (7.86)	-0.39 (2.56)	-0.44 [-6.03, 5.16], 0.878	-0.04 [-0.55, 0.47]
Week 60	68	5.31 (16.79)	5.39 (12.37)	1.50 (1.29)	13	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-2.50 (2.90)	4.00 [-2.24, 10.24], 0.209	0.38 [-0.22, 0.97]
Week 72	72	5.56 (16.78)	5.09 (12.08)	0.23 (1.26)	15	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-3.01 (2.74)	3.24 [-2.70, 9.18], 0.284	0.30 [-0.26, 0.86]
Week 84	66	5.39 (16.90)	7.07 (16.03)	2.47 (1.30)	13	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-3.37 (2.90)	5.85 [-0.40, 12.10], 0.066	0.55 [-0.05, 1.15]
Week 96	65	5.56 (17.13)	7.69 (14.15)	3.17 (1.31)	13	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-2.98 (2.90)	6.15 [-0.12, 12.41], 0.054	0.58 [-0.02, 1.18]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:23:00

TABLE 5.3.15.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Financial difficulties - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)					Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)					Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)		N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)		Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	6.79 (18.74)	NE (NE)	-0.73 (1.62)		44	13.64 (21.94)	NE (NE)	2.78 (1.88)		-3.52 [-8.45, 1.42], 0.161	-0.28 [-0.68, 0.12]
Day 29	52	7.05 (19.06)	5.13 (15.32)	-2.41 (2.13)		38	14.04 (22.77)	11.40 (22.30)	-0.25 (2.48)		-2.17 [-8.64, 4.31], 0.511	-0.14 [-0.56, 0.28]
Week 12	50	7.33 (19.39)	6.67 (19.05)	-1.10 (2.16)		41	13.01 (20.92)	12.20 (22.06)	0.84 (2.42)		-1.94 [-8.35, 4.47], 0.551	-0.12 [-0.54, 0.29]
Week 24	48	7.64 (19.74)	6.25 (14.84)	-1.53 (2.19)		40	13.01 (20.92)	19.17 (28.13)	7.85 (2.44)		-9.38 [-15.85, -2.90], 0.005	-0.60 [-1.03, -0.17]
Week 36	48	6.94 (19.40)	6.25 (16.35)	-0.43 (2.19)		36	12.04 (21.31)	16.67 (28.17)	5.02 (2.52)		-5.45 [-12.05, 1.15], 0.105	-0.35 [-0.79, 0.08]
Week 48	44	5.30 (14.28)	4.55 (11.57)	-1.01 (2.26)		30	11.11 (22.03)	22.22 (33.14)	10.93 (2.67)		-11.94 [-18.86, -5.02], <.001	-0.79 [-1.27, -0.31]
Week 60	41	4.88 (14.07)	4.88 (11.93)	0.26 (2.32)		27	12.35 (22.92)	16.05 (26.75)	4.45 (2.77)		-4.19 [-11.36, 2.97], 0.251	-0.28 [-0.77, 0.21]
Week 72	44	5.30 (14.28)	5.30 (14.28)	-0.35 (2.27)		22	9.09 (15.19)	12.12 (21.93)	2.57 (2.95)		-2.92 [-10.27, 4.43], 0.435	-0.20 [-0.71, 0.31]
Week 84	43	4.65 (13.77)	6.98 (18.63)	1.76 (2.30)		21	9.52 (15.43)	11.11 (21.94)	0.91 (3.00)		0.85 [-6.62, 8.32], 0.824	0.06 [-0.46, 0.58]
Week 96	39	5.98 (15.05)	5.13 (12.18)	-1.10 (2.35)		18	9.26 (15.36)	5.56 (12.78)	-3.63 (3.17)		2.53 [-5.25, 10.32], 0.522	0.18 [-0.38, 0.74]
Week 108	35	6.67 (15.76)	4.76 (11.83)	-1.43 (2.42)		13	7.69 (14.62)	10.26 (21.01)	-0.87 (3.58)		-0.55 [-9.05, 7.95], 0.899	-0.04 [-0.68, 0.60]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:23:00

TABLE 5.3.15.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Financial difficulties - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	11.38 (24.28)	NE (NE)	-1.43 (1.70)	23	15.94 (29.93)	NE (NE)	-0.42 (2.28)	-1.01 [-6.70, 4.69], 0.725	-0.09 [-0.60, 0.42]
Day 29	39	11.67 (24.52)	6.84 (19.01)	-3.23 (2.22)	19	19.30 (32.04)	19.30 (33.91)	2.48 (3.12)	-5.72 [-13.29, 1.86], 0.138	-0.41 [-0.96, 0.15]
Week 12	38	11.97 (24.76)	7.02 (19.23)	-3.37 (2.24)	22	13.64 (28.47)	10.61 (26.00)	-1.54 (2.98)	-1.83 [-9.19, 5.53], 0.625	-0.13 [-0.65, 0.40]
Week 24	37	12.61 (25.28)	10.81 (20.87)	-1.11 (2.26)	19	15.00 (29.57)	15.79 (34.01)	3.89 (3.11)	-5.00 [-12.58, 2.59], 0.195	-0.36 [-0.92, 0.20]
Week 36	36	12.96 (25.55)	12.04 (22.75)	-0.54 (2.29)	20	15.00 (29.57)	11.67 (27.09)	-0.80 (3.07)	0.26 [-7.27, 7.80], 0.945	0.02 [-0.53, 0.57]
Week 48	33	11.11 (21.52)	10.10 (21.22)	-1.27 (2.34)	20	15.00 (29.57)	13.33 (27.36)	0.44 (3.07)	-1.71 [-9.33, 5.91], 0.659	-0.12 [-0.68, 0.43]
Week 60	30	11.83 (25.16)	12.22 (28.34)	0.50 (2.41)	14	9.52 (20.37)	9.52 (27.51)	-0.91 (3.43)	1.41 [-6.85, 9.67], 0.736	0.11 [-0.53, 0.74]
Week 72	30	6.67 (16.14)	3.33 (13.42)	-3.76 (2.44)	16	12.50 (29.50)	10.42 (29.11)	-2.10 (3.28)	-1.67 [-9.74, 6.40], 0.684	-0.12 [-0.73, 0.48]
Week 84	27	5.95 (15.85)	6.17 (18.58)	-0.58 (2.54)	13	10.26 (21.01)	7.69 (27.74)	-4.10 (3.51)	3.52 [-5.00, 12.04], 0.416	0.27 [-0.40, 0.93]
Week 96	27	6.17 (16.11)	6.17 (16.11)	0.50 (2.54)	14	9.52 (20.37)	9.52 (27.51)	-1.17 (3.43)	1.66 [-6.71, 10.03], 0.696	0.13 [-0.52, 0.77]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:23:00

TABLE 5.3.15.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Financial difficulties - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	182	11.72 (24.96)	NE (NE)	0.04 (1.07)	89	13.86 (27.44)	NE (NE)	-0.42 (1.58)	0.46 [-3.30, 4.23], 0.809	0.03 [-0.22, 0.28]
Day 29	170	11.31 (23.75)	10.78 (24.22)	-0.65 (1.37)	82	13.41 (26.64)	13.01 (26.58)	-0.07 (1.97)	-0.58 [-5.28, 4.13], 0.810	-0.03 [-0.30, 0.23]
Week 12	172	12.07 (25.37)	9.11 (21.35)	-2.77 (1.37)	83	13.65 (26.56)	13.25 (25.47)	1.20 (1.97)	-3.97 [-8.67, 0.72], 0.097	-0.22 [-0.48, 0.04]
Week 24	168	11.90 (24.82)	10.52 (22.82)	-0.85 (1.37)	81	13.58 (26.76)	13.58 (25.70)	0.88 (1.98)	-1.73 [-6.46, 3.00], 0.472	-0.10 [-0.36, 0.17]
Week 36	163	11.24 (24.50)	10.63 (20.52)	-0.16 (1.39)	77	13.42 (25.51)	12.12 (24.73)	-0.46 (2.01)	0.30 [-4.48, 5.09], 0.900	0.02 [-0.25, 0.29]
Week 48	154	10.61 (24.01)	9.74 (20.50)	-0.57 (1.41)	74	13.06 (25.77)	14.86 (25.96)	2.46 (2.03)	-3.02 [-7.87, 1.82], 0.221	-0.17 [-0.45, 0.11]
Week 60	148	11.26 (24.31)	10.14 (21.17)	-0.39 (1.42)	66	13.53 (26.39)	14.65 (26.88)	2.46 (2.09)	-2.84 [-7.81, 2.12], 0.261	-0.17 [-0.46, 0.12]
Week 72	145	10.27 (23.02)	10.34 (22.74)	0.25 (1.43)	58	11.86 (25.34)	13.79 (26.52)	1.87 (2.17)	-1.62 [-6.72, 3.48], 0.533	-0.10 [-0.40, 0.21]
Week 84	137	10.00 (22.86)	9.98 (21.90)	0.83 (1.45)	52	15.38 (28.36)	12.82 (25.70)	-0.93 (2.24)	1.75 [-3.50, 7.01], 0.513	0.11 [-0.21, 0.43]
Week 96	131	11.03 (23.83)	12.47 (24.23)	1.90 (1.47)	52	14.10 (28.27)	12.82 (23.94)	0.66 (2.24)	1.24 [-4.02, 6.50], 0.643	0.08 [-0.25, 0.40]
Week 108	107	11.93 (25.06)	11.84 (27.19)	0.41 (1.56)	41	15.50 (30.30)	13.01 (29.70)	-0.13 (2.42)	0.55 [-5.09, 6.19], 0.849	0.03 [-0.33, 0.39]
Week 120	100	9.24 (21.14)	9.67 (21.86)	-0.80 (1.59)	30	17.78 (32.44)	7.78 (18.94)	-3.19 (2.70)	2.38 [-3.79, 8.56], 0.449	0.16 [-0.25, 0.57]
Week 132	84	10.98 (22.65)	13.49 (27.44)	2.48 (1.68)	24	20.00 (34.69)	6.94 (21.93)	-3.31 (2.92)	5.78 [-0.83, 12.40], 0.087	0.39 [-0.06, 0.85]
Week 144	73	10.81 (22.82)	11.87	0.02 (1.76) (23.81)	17	5.88	1.96 (8.08) (13.10)	-3.51 (3.35)	3.53 [-3.87, 10.93], 0.349	0.25 [-0.28, 0.78]
Week 156	65	8.59 (20.52)	10.77	0.89 (1.85) (24.37)	13	5.13	0.00 (0.00) (12.52)	-3.82 (3.75)	4.71 [-3.43, 12.84], 0.257	0.34 [-0.26, 0.94]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:23:01

TABLE 5.3.15.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Financial difficulties - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)					Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)					Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)		Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)		Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	172	9.50 (21.79)	NE (NE)		-0.19 (0.95)	39	10.26 (20.45)	NE (NE)		4.99 (2.06)	-5.18 [-9.67, -0.70], 0.024	-0.40 [-0.75, -0.05]
Day 29	163	9.96 (22.21)	8.18 (19.98)		-1.25 (1.26)	35	10.48 (21.04)	17.14 (29.56)		6.64 (2.69)	-7.89 [-13.71, -2.07], 0.008	-0.49 [-0.86, -0.12]
Week 12	161	10.02 (22.26)	7.04 (18.41)		-2.48 (1.26)	37	9.01 (18.67)	14.41 (25.51)		6.36 (2.65)	-8.84 [-14.61, -3.07], 0.003	-0.55 [-0.91, -0.18]
Week 24	160	10.00 (22.37)	8.54 (19.51)		-0.84 (1.27)	33	10.10 (19.52)	17.17 (26.51)		8.35 (2.75)	-9.19 [-15.13, -3.25], 0.002	-0.58 [-0.96, -0.20]
Week 36	156	9.01 (20.77)	8.33 (17.61)		-0.24 (1.27)	31	10.75 (19.98)	12.90 (23.85)		3.22 (2.80)	-3.46 [-9.50, 2.59], 0.262	-0.22 [-0.61, 0.17]
Week 48	146	7.99 (18.49)	7.99 (17.64)	0.05	(1.30)	29	11.49 (20.46)	18.39 (28.99)		7.74 (2.86)	-7.69 [-13.86, -1.52], 0.015	-0.49 [-0.90, -0.09]
Week 60	143	9.43 (21.05)	8.86 (19.36)	0.51	(1.31)	28	11.49 (20.46)	17.86 (29.37)		6.77 (2.89)	-6.26 [-12.48, -0.04], 0.049	-0.41 [-0.81, 0.00]
Week 72	147	8.16 (18.95)	8.16 (19.74)	0.11	(1.30)	25	12.00 (21.26)	18.67 (25.60)		6.47 (2.99)	-6.36 [-12.76, 0.04], 0.052	-0.42 [-0.85, 0.01]
Week 84	142	7.64 (18.37)	7.75 (18.90)	0.60	(1.31)	25	10.67 (20.91)	13.33 (27.22)		1.49 (2.99)	-0.89 [-7.30, 5.52], 0.786	-0.06 [-0.48, 0.37]
Week 96	135	8.33 (19.35)	10.12 (20.87)	1.98	(1.33)	23	10.14 (21.17)	14.49 (24.26)		4.77 (3.07)	-2.79 [-9.36, 3.77], 0.403	-0.19 [-0.63, 0.26]
Week 108	111	9.06 (20.46)	9.01 (23.33)	0.27	(1.41)	17	7.41 (18.28)	9.80 (22.87)		4.65 (3.39)	-4.38 [-11.59, 2.83], 0.233	-0.31 [-0.82, 0.20]
Week 120	103	8.74 (21.37)	8.41 (20.19)		-0.77 (1.44)	15	2.22 (8.61)	2.22 (8.61)		0.30 (3.57)	-1.07 [-8.62, 6.48], 0.780	-0.08 [-0.62, 0.47]
Week 132	84	10.32 (23.13)	9.52 (22.89)		-0.24 (1.54)	13	2.56 (9.25)	2.56 (9.25)		3.17 (3.76)	-3.40 [-11.38, 4.57], 0.402	-0.25 [-0.83, 0.34]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:23:01

TABLE 5.3.15.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Financial difficulties - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	12.70 (26.71)	NE (NE)	-0.09 (1.43)	117	15.38 (27.87)	NE (NE)	-1.58 (1.40)	1.49 [-2.46, 5.44], 0.458	0.10 [-0.16, 0.36]
Day 29	98	11.45 (24.36)	10.54 (25.14)	-1.07 (1.80)	104	15.71 (27.85)	12.18 (25.47)	-2.47 (1.73)	1.40 [-3.51, 6.31], 0.576	0.08 [-0.20, 0.35]
Week 12	99	13.00 (27.17)	10.44 (23.64)	-2.29 (1.80)	109	14.98 (27.02)	11.93 (24.23)	-1.62 (1.71)	-0.66 [-5.54, 4.21], 0.790	-0.04 [-0.31, 0.24]
Week 24	93	13.26 (26.53)	11.83 (23.90)	-0.94 (1.83)	107	14.68 (27.00)	14.951.08 (27.94)	(1.72)	-2.02 [-6.95, 2.91], 0.420	-0.11 [-0.39, 0.16]
Week 36	91	13.55 (28.10)	12.820.06 (23.71)	(1.84)	102	14.05 (26.30)	13.40 (26.64)	-0.14 (1.74)	0.20 [-4.78, 5.18], 0.937	0.01 [-0.27, 0.29]
Week 48	85	12.55 (27.21)	10.20 (21.84)	-1.99 (1.88)	95	13.33 (26.81)	15.792.74 (27.86)	(1.78)	-4.73 [-9.80, 0.35], 0.068	-0.27 [-0.57, 0.02]
Week 60	76	11.54 (26.22)	10.53 (23.86)	-1.08 (1.94)	79	13.17 (26.18)	13.080.69 (25.83)	(1.87)	-1.77 [-7.06, 3.52], 0.512	-0.10 [-0.42, 0.21]
Week 72	72	10.05 (24.01)	8.80 (21.66)	-1.28 (1.97)	71	11.11 (25.02)	10.80 (25.68)	-0.62 (1.94)	-0.66 [-6.07, 4.76], 0.812	-0.04 [-0.37, 0.29]
Week 84	65	9.95 (24.63)	11.281.59 (24.49)	(2.03)	61	14.21 (26.15)	10.93 (24.13)	-1.84 (2.03)	3.43 [-2.22, 9.08], 0.233	0.21 [-0.14, 0.56]
Week 96	62	11.64 (25.51)	10.22 (23.05)	-0.28 (2.06)	61	13.11 (26.02)	9.29 (22.05)	-2.81 (2.03)	2.54 [-3.14, 8.21], 0.380	0.16 [-0.20, 0.51]
Week 108	52	11.95 (26.23)	10.90 (25.33)	-0.23 (2.17)	44	14.81 (28.92)	11.36 (27.79)	-1.96 (2.26)	1.73 [-4.43, 7.89], 0.582	0.11 [-0.29, 0.51]
Week 120	44	8.15 (20.30)	8.33 (20.49)	-0.61 (2.32)	27	21.43 (32.98)	8.64 (19.81)	-4.89 (2.77)	4.27 [-2.91, 11.46], 0.244	0.28 [-0.20, 0.76]
Week 132	38	9.40 (21.56)	12.282.74 (26.19)	(2.43)	23	22.67 (34.32)	8.70 (22.96)	-4.29 (2.93)	7.03 [-0.51, 14.58], 0.068	0.48 [-0.05, 1.00]
Week 144	36	9.01 (21.73)	12.042.23 (26.61)	(2.50)	16	8.33 (14.91)	4.17 (11.39)	-4.06 (3.38)	6.29 [-1.87, 14.45], 0.131	0.45 [-0.15, 1.04]
Week 156	28	10.34 (23.74)	13.101.91 (26.20)	(2.72)	13	10.26 (16.01)	7.69 (19.97)	-1.90 (3.67)	3.81 [-5.13, 12.74], 0.403	0.27 [-0.39, 0.94]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:23:01

TABLE 5.3.15.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Financial difficulties - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.1610
Geographic Region	0.5612
Volume of Disease	0.0375

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:23:01

Anhang 4-T: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Studie ENZAMET

TABLE 5.1.1.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-PR25 - Urinary symptoms (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	121 (56.8%)	92 (43.2%)	13.37 (0.84)	11.07 [5.62; 14.06]	1.72 [1.25; 2.37]	0.0007	0.8837
Docetaxel + NSAA + ADT	149	56 (37.6%)	93 (62.4%)	14.86 (0.82)	NE [19.12; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	55 (57.3%)	41 (42.7%)	17.76 (1.98)	8.25 [2.92; 19.61]	1.61 [0.82; 3.19]	0.1641	0.8837
Docetaxel + NSAA + ADT	22	10 (45.5%)	12 (54.5%)	15.76 (2.15)	23.75 [5.55; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	38 (62.3%)	23 (37.7%)	10.87 (1.38)	5.78 [2.76; 11.83]	1.65 [0.97; 2.83]	0.0629	0.6657
Docetaxel + NSAA + ADT	48	21 (43.8%)	27 (56.3%)	12.17 (1.28)	19.35 [3.09; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	25 (58.1%)	18 (41.9%)	19.53 (2.82)	14.06 [5.45; 32.03]	2.47 [1.06; 5.75]	0.0309	0.6657
Docetaxel + NSAA + ADT	24	7 (29.2%)	17 (70.8%)	9.43 (0.73)	NE [11.14; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	113 (55.1%)	92 (44.9%)	13.38 (0.87)	10.74 [5.59; 14.06]	1.64 [1.13; 2.37]	0.0085	0.6657
Docetaxel + NSAA + ADT	99	38 (38.4%)	61 (61.6%)	15.66 (1.08)	NE [11.14; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	114 (58.5%)	81 (41.5%)	14.43 (1.02)	8.54 [5.59; 14.06]	2.57 [1.44; 4.57]	0.0009	0.1176
Docetaxel + NSAA + ADT	45	13 (28.9%)	32 (71.1%)	16.87 (1.37)	NE [16.85; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	62 (54.4%)	52 (45.6%)	18.70 (1.86)	11.07 [5.55; 21.03]	1.43 [0.99; 2.08]	0.0562	0.1176
Docetaxel + NSAA + ADT	126	53 (42.1%)	73 (57.9%)	14.94 (0.95)	23.75 [11.14; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 7.85).
(a) Number of subjects in the mITT population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:13

TABLE 5.1.1.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Urinary symptoms - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	186	19.57 (16.64)	NE (NE)	1.33 (0.73)	135	19.74 (16.23)	NE (NE)	-5.31 (0.88)	6.64 [4.40, 8.89], <.001	0.65 [0.43, 0.88]
Day 29	175	19.17 (16.27)	19.73	0.40 (0.89)	118	20.33 (16.63)	18.21 (14.47)	-1.32 (1.07)	1.72 [-1.01, 4.45], 0.216	0.15 [-0.09, 0.38]
Week 12	174	20.01 (16.83)	21.36	1.60 (0.89)	126	19.26 (16.18)	15.71 (12.38)	-3.30 (1.05)	4.90 [2.19, 7.61], <.001	0.41 [0.18, 0.65]
Week 24	169	19.57 (16.60)	19.91	0.88 (0.90)	122	20.37 (16.49)	15.35 (13.13)	-4.15 (1.06)	5.03 [2.30, 7.76], <.001	0.43 [0.19, 0.66]
Week 36	162	19.35 (16.53)	20.73	1.95 (0.91)	115	19.72 (16.34)	13.18 (12.30)	-5.65 (1.08)	7.61 [4.84, 10.37], <.001	0.66 [0.41, 0.90]
Week 48	151	18.41 (15.37)	19.51	1.43 (0.93)	103	18.89 (15.52)	11.82 (10.86)	-6.18 (1.11)	7.61 [4.78, 10.44], <.001	0.67 [0.41, 0.93]
Week 60	149	18.80 (16.38)	20.07	1.80 (0.93)	94	20.36 (16.95)	12.08 (11.20)	-6.64 (1.13)	8.44 [5.57, 11.32], <.001	0.76 [0.49, 1.02]
Week 72	145	18.40 (16.16)	19.93	1.85 (0.94)	81	19.20 (16.74)	11.69 (12.22)	-6.78 (1.18)	8.62 [5.67, 11.58], <.001	0.79 [0.51, 1.07]
Week 84	140	18.41 (16.23)	19.07	1.20 (0.94)	72	19.34 (16.77)	14.53 (13.12)	-4.23 (1.22)	5.42 [2.40, 8.45], <.001	0.51 [0.22, 0.80]
Week 96	130	17.80 (15.33)	20.05	1.63 (0.96)	70	17.79 (16.45)	13.29 (12.39)	-5.26 (1.23)	6.90 [3.84, 9.96], <.001	0.65 [0.36, 0.95]
Week 108	107	17.44 (15.72)	20.57	1.88 (1.01)	54	18.28 (16.79)	13.98 (12.86)	-4.23 (1.33)	6.11 [2.84, 9.38], <.001	0.61 [0.27, 0.94]
Week 120	98	18.28 (15.42)	19.79	0.92 (1.04)	38	20.07 (18.58)	11.73 (10.91)	-6.60 (1.50)	7.52 [3.95, 11.09], <.001	0.79 [0.40, 1.17]
Week 132	86	17.86 (15.71)	21.08	1.90 (1.08)	34	18.14 (14.21)	9.93 (10.16)	-7.64 (1.55)	9.54 [5.83, 13.24], <.001	1.02 [0.60, 1.43]
Week 144	68	17.99 (16.08)	20.20	0.52 (1.16)	24	19.27 (15.73)	10.54 (10.36)	-5.85 (1.77)	6.37 [2.22, 10.53], 0.003	0.71 [0.23, 1.18]
Week 156	63	17.02 (15.74)	17.95	0.64 (1.19)	17	16.42 (14.32)	10.05 (9.32)	-6.56 (2.04)	7.20 [2.57, 11.82], 0.002	0.83 [0.28, 1.38]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:14

TABLE 5.1.1.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Urinary symptoms - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	85	20.11 (15.62)	NE (NE) 0.44 (1.07)	20	21.22 (17.40)	NE (NE)	-3.94 (2.20)	4.38 [-0.46, 9.23], 0.076	0.44 [-0.05, 0.93]
Day 29	81	19.76 (15.35)	20.35 (16.67) 0.91 (1.36)	19	21.90 (17.60)	19.08 (14.19)	-2.12 (2.82)	3.03 [-3.13, 9.19], 0.334	0.24 [-0.26, 0.74]
Week 12	76	19.81 (15.91)	20.85 (17.84) 2.51 (1.39)	19	18.39 (12.26)	13.58 (8.22)	-5.29 (2.81)	7.80 [1.62, 13.97], 0.014	0.63 [0.12, 1.14]
Week 24	77	19.47 (15.44)	18.64 (14.22) 0.67 (1.39)	18	20.36 (17.44)	15.44 (12.56)	-4.33 (2.86)	5.00 [-1.26, 11.26], 0.117	0.41 [-0.11, 0.92]
Week 36	76	19.80 (15.44)	18.45 (12.81) 0.07 (1.39)	17	20.34 (18.27)	14.04 (12.92)	-5.55 (2.90)	5.63 [-0.71, 11.97], 0.082	0.46 [-0.07, 0.99]
Week 48	69	19.11 (15.51)	17.11 (12.79) -0.69 (1.43)	18	20.80 (17.83)	18.02 (15.86)	-1.67 (2.86)	0.98 [-5.33, 7.29], 0.760	0.08 [-0.44, 0.60]
Week 60	65	18.91 (15.15)	17.44 (12.29) -0.15 (1.46)	12	21.39 (19.65)	13.89 (10.86)	-5.25 (3.22)	5.10 [-1.86, 12.06], 0.150	0.45 [-0.17, 1.07]
Week 72	68	19.60 (15.13)	19.63 (14.36) 1.02 (1.44)	15	20.79 (19.08)	13.81 (14.34)	-5.38 (3.01)	6.40 [-0.17, 12.97], 0.056	0.54 [-0.03, 1.10]
Week 84	64	18.82 (14.35)	17.51 (12.97) -0.47 (1.46)	13	23.03 (19.57)	19.32 (17.48)	-2.07 (3.15)	1.60 [-5.23, 8.44], 0.645	0.14 [-0.46, 0.74]
Week 96	61	16.84 (12.40)	17.39 (14.08) 0.05 (1.49)	13	21.43 (20.24)	16.48 (15.02)	-3.84 (3.15)	3.89 [-2.98, 10.75], 0.266	0.34 [-0.27, 0.94]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:14

TABLE 5.1.1.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Urinary symptoms - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	21.36 (17.76)	NE (NE) 0.07 (1.48)	43	21.89 (16.66)	NE (NE)	-4.01 (1.69)	4.08 [-0.38, 8.54], 0.073	0.36 [-0.04, 0.77]
Day 29	51	21.79 (17.93)	23.04 1.14 (1.79)	37	22.96 (17.35)	21.77 (17.24)	-0.82 (2.05)	1.97 [-3.40, 7.33], 0.470	0.15 [-0.27, 0.58]
Week 12	50	22.52 (17.88)	23.68 1.09 (1.80)	41	20.73 (15.77)	19.70 (13.78)	-1.64 (2.00)	2.73 [-2.58, 8.03], 0.312	0.21 [-0.20, 0.62]
Week 24	47	22.07 (18.09)	20.17 -1.47 (1.83)	41	22.75 (16.56)	17.58 (13.23)	-4.43 (2.00)	2.96 [-2.38, 8.31], 0.275	0.23 [-0.19, 0.65]
Week 36	47	21.99 (17.98)	21.92 0.06 (1.83)	36	22.90 (17.60)	16.77 (14.64)	-4.53 (2.07)	4.59 [-0.85, 10.02], 0.098	0.36 [-0.07, 0.80]
Week 48	43	19.71 (14.54)	21.80 0.88 (1.87)	30	21.23 (14.64)	14.40 (11.68)	-5.56 (2.16)	6.44 [0.81, 12.07], 0.025	0.53 [0.05, 1.00]
Week 60	40	20.43 (18.23)	20.39 0.09 (1.90)	27	25.29 (18.80)	15.74 (11.80)	-5.54 (2.23)	5.64 [-0.14, 11.41], 0.056	0.47 [-0.02, 0.97]
Week 72	44	20.85 (17.87)	21.18 0.36 (1.86)	22	22.54 (19.36)	13.83 (12.43)	-7.41 (2.35)	7.77 [1.87, 13.66], 0.010	0.67 [0.14, 1.19]
Week 84	42	20.56 (18.21)	20.03 -0.79 (1.88)	21	26.36 (19.64)	18.68 (14.62)	-3.67 (2.39)	2.88 [-3.11, 8.88], 0.345	0.25 [-0.28, 0.77]
Week 96	38	17.74 (13.37)	21.02 -0.35 (1.94)	18	24.07 (19.26)	16.67 (12.21)	-4.58 (2.50)	4.24 [-2.01, 10.48], 0.183	0.38 [-0.19, 0.94]
Week 108	34	17.98 (13.74)	21.04 -0.28 (1.99)	13	25.00 (21.18)	19.23 (15.07)	-1.88 (2.77)	1.59 [-5.15, 8.34], 0.643	0.15 [-0.49, 0.79]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:14

TABLE 5.1.1.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Urinary symptoms - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	23.98 (16.50)	NE (NE)	-2.31 (1.39)	23	23.01 (13.75)	NE (NE)	-8.37 (1.85)	6.06 [1.44, 10.68], 0.011	0.66 [0.14, 1.18]
Day 29	40	24.27 (16.61)	24.42 (16.25)	0.35 (1.72)	19	22.37 (14.04)	16.45 (13.43)	-6.01 (2.39)	6.36 [0.53, 12.18], 0.033	0.59 [0.03, 1.14]
Week 12	39	24.04 (16.87)	24.04 (18.05)	0.24 (1.73)	22	23.11 (14.07)	13.01 (10.09)	-9.68 (2.31)	9.92 [4.21, 15.64], <.001	0.90 [0.35, 1.44]
Week 24	36	24.44 (16.87)	19.91 (12.12)	-2.50 (1.77)	20	22.50 (14.40)	13.96 (11.25)	-8.25 (2.37)	5.75 [-0.10, 11.60], 0.054	0.53 [-0.03, 1.08]
Week 36	35	24.88 (17.12)	22.75 (15.18)	-0.38 (1.79)	20	22.71 (14.34)	12.68 (9.55)	-8.85 (2.37)	8.48 [2.61, 14.34], 0.005	0.78 [0.21, 1.35]
Week 48	32	25.13 (17.19)	18.21 (10.86)	-4.27 (1.83)	20	21.88 (14.17)	13.42 (11.31)	-8.10 (2.37)	3.83 [-2.09, 9.75], 0.203	0.36 [-0.21, 0.92]
Week 60	29	24.46 (16.90)	18.37 (12.31)	-3.47 (1.88)	14	22.92 (14.96)	12.71 (10.12)	-8.93 (2.62)	5.45 [-0.91, 11.82], 0.093	0.54 [-0.11, 1.18]
Week 72	29	24.72 (17.16)	18.68 (13.44)	-3.83 (1.88)	16	23.70 (14.25)	8.33 (9.25)	-12.47 (2.52)	8.64 [2.43, 14.85], 0.007	0.83 [0.20, 1.47]
Week 84	28	22.02 (15.08)	16.69 (13.55)	-4.44 (1.90)	13	22.44 (15.45)	14.64 (14.55)	-6.95 (2.68)	2.51 [-3.97, 8.99], 0.446	0.25 [-0.41, 0.91]
Week 96	27	21.45 (15.19)	18.01 (13.60)	-2.53 (1.92)	14	21.43 (15.14)	15.22 (12.91)	-6.12 (2.62)	3.59 [-2.81, 10.00], 0.270	0.36 [-0.30, 1.01]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:14

TABLE 5.1.1.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Urinary symptoms - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	176	18.25 (15.65)	NE (NE)	2.07 (0.75)	89	18.19 (16.73)	NE (NE)	-5.09 (1.08)	7.15 [4.58, 9.73], <.001	0.71 [0.44, 0.97]
Day 29	165	17.41 (14.86)	17.88	0.43 (0.94)	81	19.03 (17.00)	17.20 (13.02)	-0.81 (1.33)	1.24 [-1.95, 4.42], 0.447	0.10 [-0.16, 0.37]
Week 12	161	18.22 (15.83)	19.75	2.39 (0.94)	82	17.28 (15.96)	13.94 (10.93)	-3.20 (1.33)	5.58 [2.39, 8.77], <.001	0.46 [0.19, 0.73]
Week 24	163	17.68 (15.23)	19.24	2.27 (0.94)	79	18.62 (17.03)	14.56 (13.33)	-3.33 (1.34)	5.60 [2.39, 8.81], <.001	0.47 [0.20, 0.74]
Week 36	156	17.52 (15.05)	18.81	2.16 (0.95)	76	17.56 (16.39)	11.81 (11.59)	-5.65 (1.35)	7.81 [4.56, 11.05], <.001	0.66 [0.38, 0.94]
Week 48	145	16.84 (14.87)	17.98	1.96 (0.97)	71	17.59 (16.68)	11.85 (12.17)	-5.08 (1.38)	7.04 [3.74, 10.34], <.001	0.60 [0.31, 0.89]
Week 60	145	17.19 (14.87)	19.14	2.57 (0.97)	65	18.08 (16.76)	10.75 (10.88)	-6.45 (1.41)	9.02 [5.66, 12.38], <.001	0.78 [0.48, 1.09]
Week 72	140	16.88 (14.51)	19.65	3.14 (0.98)	58	17.11 (16.66)	12.36 (13.29)	-4.96 (1.45)	8.11 [4.67, 11.55], <.001	0.72 [0.40, 1.03]
Week 84	134	17.17 (14.77)	18.52	2.28 (0.99)	51	16.60 (15.88)	14.02 (13.41)	-3.41 (1.51)	5.69 [2.15, 9.23], 0.002	0.52 [0.19, 0.84]
Week 96	126	16.58 (14.52)	18.91	2.27 (1.01)	51	15.50 (16.31)	12.38 (12.99)	-5.06 (1.51)	7.34 [3.78, 10.89], <.001	0.67 [0.34, 1.00]
Week 108	105	16.49 (14.96)	18.74	2.27 (1.06)	41	16.43 (16.88)	13.94 (12.53)	-3.69 (1.61)	5.96 [2.18, 9.74], 0.002	0.57 [0.20, 0.93]
Week 120	99	17.64 (15.74)	18.43	1.39 (1.07)	30	16.39 (17.61)	10.83 (11.35)	-6.42 (1.79)	7.82 [3.72, 11.91], <.001	0.78 [0.36, 1.19]
Week 132	84	17.46 (15.76)	20.17	3.04 (1.13)	25	17.67 (18.91)	10.67 (11.73)	-7.60 (1.91)	10.64 [6.29, 14.98], <.001	1.08 [0.62, 1.55]
Week 144	70	17.48 (16.17)	18.42	1.43 (1.20)	17	15.20 (15.93)	8.75 (10.29)	-7.32 (2.21)	8.74 [3.81, 13.68], <.001	0.93 [0.38, 1.48]
Week 156	64	16.31 (15.28)	16.35	1.32 (1.23)	13	12.82 (14.18)	9.29 (9.65)	-8.27 (2.48)	9.59 [4.17, 15.01], <.001	1.04 [0.43, 1.66]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:14

TABLE 5.1.1.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Urinary symptoms - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	168	19.51 (16.18)	NE (NE)	1.52 (0.75)	38	20.86 (15.80)	NE (NE)	-6.77 (1.61)	8.30 [4.79, 11.81], <.001	0.83 [0.47, 1.19]
Day 29	158	19.12 (15.85)	20.37 (17.13)	1.14 (0.96)	34	22.22 (15.98)	16.46 (11.40)	-4.10 (2.05)	5.23 [0.80, 9.67], 0.021	0.44 [0.06, 0.81]
Week 12	155	19.68 (16.37)	21.42 (16.79)	1.98 (0.96)	37	20.98 (16.00)	14.26 (10.86)	-6.03 (2.00)	8.01 [3.65, 12.37], <.001	0.66 [0.29, 1.02]
Week 24	155	19.49 (16.32)	19.46 (13.99)	0.80 (0.96)	33	21.00 (16.55)	12.63 (10.49)	-6.43 (2.07)	7.22 [2.75, 11.70], 0.002	0.60 [0.22, 0.98]
Week 36	151	19.06 (15.90)	20.08 (14.77)	1.74 (0.97)	31	21.01 (16.44)	11.44 (11.73)	-6.90 (2.10)	8.64 [4.10, 13.19], <.001	0.73 [0.34, 1.13]
Week 48	141	18.81 (16.02)	19.33 (13.84)	1.65 (0.99)	29	20.73 (16.94)	10.47 (10.07)	-7.64 (2.14)	9.29 [4.66, 13.92], <.001	0.80 [0.39, 1.21]
Week 60	138	18.47 (15.65)	18.84 (14.34)	1.36 (0.99)	28	20.87 (16.92)	7.57 (8.12)	-9.83 (2.16)	11.19 [6.52, 15.85], <.001	0.97 [0.55, 1.39]
Week 72	141	18.36 (15.53)	19.48 (13.45)	1.71 (0.99)	25	19.38 (17.55)	10.88 (11.21)	-6.31 (2.23)	8.02 [3.24, 12.81], 0.001	0.71 [0.28, 1.14]
Week 84	139	17.98 (15.19)	18.64 (14.59)	1.33 (0.99)	25	19.88 (15.28)	13.40 (14.50)	-5.43 (2.23)	6.76 [1.98, 11.55], 0.006	0.60 [0.17, 1.03]
Week 96	131	17.70 (15.03)	19.16 (14.05)	1.40 (1.01)	23	19.18 (15.66)	14.03 (13.32)	-4.50 (2.28)	5.91 [1.01, 10.80], 0.018	0.53 [0.08, 0.98]
Week 108	110	17.68 (15.36)	20.06 (16.48)	2.28 (1.06)	18	17.10 (14.75)	10.65 (11.18)	-7.40 (2.46)	9.68 [4.44, 14.93], <.001	0.91 [0.40, 1.43]
Week 120	101	19.15 (16.37)	19.73 (15.86)	1.01 (1.08)	15	17.50 (14.10)	9.44 (9.77)	-8.11 (2.61)	9.12 [3.58, 14.67], 0.001	0.89 [0.33, 1.44]
Week 132	83	19.36 (16.45)	21.32 (14.99)	1.88 (1.15)	13	18.59 (14.69)	8.97 (9.60)	-8.60 (2.74)	10.48 [4.65, 16.30], <.001	1.04 [0.44, 1.65]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:15

TABLE 5.1.1.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Urinary symptoms - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	103	20.11 (16.57)	NE (NE)	0.60 (1.00)	117	19.63 (16.56)	NE (NE)	-4.71 (0.97)	5.31 [2.57, 8.05], <.001	0.51 [0.24, 0.78]
Day 29	98	19.74 (16.21)	19.22 (15.40)	-0.35 (1.22)	103	20.00 (16.99)	18.94 (15.24)	-0.66 (1.16)	0.31 [-3.00, 3.63], 0.853	0.03 [-0.25, 0.30]
Week 12	95	20.38 (16.83)	20.85 (17.46)	1.58 (1.23)	108	18.51 (15.61)	15.83 (12.28)	-2.85 (1.15)	4.43 [1.12, 7.74], 0.009	0.37 [0.09, 0.65]
Week 24	91	19.62 (16.12)	19.60 (16.01)	0.91 (1.24)	107	20.18 (16.63)	16.20 (13.63)	-3.48 (1.16)	4.39 [1.05, 7.72], 0.010	0.37 [0.08, 0.65]
Week 36	87	20.24 (16.66)	19.88 (16.10)	0.74 (1.26)	101	19.42 (16.62)	13.86 (12.51)	-5.24 (1.17)	5.98 [2.60, 9.36], <.001	0.51 [0.21, 0.80]
Week 48	79	18.31 (14.30)	17.73 (15.18)	-0.82 (1.29)	92	18.69 (15.52)	13.46 (12.34)	-4.82 (1.20)	4.00 [0.54, 7.46], 0.024	0.35 [0.04, 0.65]
Week 60	76	19.50 (16.65)	20.06 (16.37)	0.98 (1.30)	78	20.35 (17.43)	13.97 (11.61)	-5.37 (1.26)	6.35 [2.80, 9.91], <.001	0.56 [0.24, 0.88]
Week 72	72	19.64 (16.44)	20.53 (18.44)	1.32 (1.32)	71	19.48 (16.97)	12.42 (13.00)	-6.73 (1.29)	8.05 [4.43, 11.67], <.001	0.72 [0.39, 1.06]
Week 84	65	19.72 (16.58)	18.46 (15.92)	-0.65 (1.36)	60	19.91 (18.00)	16.04 (13.63)	-3.44 (1.35)	2.78 [-0.98, 6.54], 0.146	0.26 [-0.09, 0.61]
Week 96	60	17.03 (13.10)	19.29 (17.60)	0.61 (1.39)	60	18.05 (17.62)	13.70 (12.70)	-5.31 (1.35)	5.92 [2.11, 9.72], 0.002	0.55 [0.19, 0.92]
Week 108	51	16.92 (13.88)	18.21 (15.90)	-0.81 (1.46)	43	20.14 (19.06)	16.58 (13.16)	-2.74 (1.50)	1.94 [-2.17, 6.04], 0.355	0.19 [-0.22, 0.60]
Week 120	44	17.88 (13.56)	19.03 (14.58)	-0.02 (1.52)	28	22.02 (22.25)	13.69 (12.10)	-5.95 (1.75)	5.94 [1.38, 10.49], 0.011	0.61 [0.13, 1.09]
Week 132	38	17.14 (13.76)	21.27 (17.40)	2.93 (1.60)	25	19.00 (17.92)	11.33 (11.38)	-7.27 (1.82)	10.21 [5.46, 14.95], <.001	1.07 [0.53, 1.61]
Week 144	35	17.17 (13.79)	19.46 (16.72)	1.01 (1.65)	16	16.93 (16.06)	10.08 (9.62)	-5.58 (2.18)	6.59 [1.26, 11.93], 0.015	0.72 [0.11, 1.33]
Week 156	28	15.87 (14.08)	17.11 (16.64)	0.96 (1.81)	13	15.06 (14.88)	8.65 (7.11)	-6.55 (2.40)	7.51 [1.71, 13.31], 0.011	0.84 [0.15, 1.52]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:15

TABLE 5.1.1.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Urinary symptoms - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.6228
Geographic Region	0.6755
Volume of Disease	0.1293

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:15

TABLE 5.1.2.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-PR25 - Bowel symptoms (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	121 (56.8%)	92 (43.2%)	18.38 (1.29)	11.07 [5.78; 17.58]	1.20 [0.90; 1.61]	0.2144	0.9986
Docetaxel + NSAA + ADT	149	74 (49.7%)	75 (50.3%)	17.28 (1.16)	15.15 [10.87; 28.19]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	53 (55.2%)	43 (44.8%)	19.11 (1.57)	16.99 [13.83; 27.63]	1.18 [0.60; 2.33]	0.6320	0.9986
Docetaxel + NSAA + ADT	22	10 (45.5%)	12 (54.5%)	12.73 (1.82)	19.45 [2.99; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	36 (59.0%)	25 (41.0%)	15.07 (2.12)	5.59 [2.83; 22.01]	1.00 [0.60; 1.67]	0.9900	0.7883
Docetaxel + NSAA + ADT	48	28 (58.3%)	20 (41.7%)	11.81 (1.36)	13.44 [5.32; 19.35]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	20 (46.5%)	23 (53.5%)	22.68 (2.37)	27.66 [14.06; 36.01]	1.22 [0.56; 2.63]	0.6193	0.7883
Docetaxel + NSAA + ADT	24	10 (41.7%)	14 (58.3%)	21.44 (2.86)	31.54 [8.77; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	118 (57.6%)	87 (42.4%)	18.65 (1.29)	11.20 [8.31; 17.48]	1.27 [0.90; 1.80]	0.1670	0.7883
Docetaxel + NSAA + ADT	99	46 (46.5%)	53 (53.5%)	17.42 (1.39)	16.59 [11.07; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	114 (58.5%)	81 (41.5%)	18.50 (1.31)	13.83 [8.31; 17.48]	1.63 [0.97; 2.72]	0.0609	0.0881
Docetaxel + NSAA + ADT	45	17 (37.8%)	28 (62.2%)	14.07 (1.22)	NE [10.87; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	60 (52.6%)	54 (47.4%)	17.44 (1.41)	13.96 [8.41; 24.67]	0.97 [0.69; 1.38]	0.8859	0.0881
Docetaxel + NSAA + ADT	126	67 (53.2%)	59 (46.8%)	16.55 (1.25)	13.83 [8.31; 22.31]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 3.91).
(a) Number of subjects in the mITT population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:15

TABLE 5.1.2.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Bowel symptoms - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	185	5.48 (9.76)	NE (NE)	1.26 (0.39)	137	3.71 (7.69)	NE (NE)	0.20 (0.48)	1.06 [-0.16, 2.29], 0.088	0.19 [-0.03, 0.41]
Day 29	175	5.33 (9.58)	5.10 (8.18)	0.17 (0.54)	120	4.13 (8.06)	4.65 (10.41)	0.37 (0.65)	-0.21 [-1.87, 1.45], 0.807	-0.03 [-0.26, 0.20]
Week 12	173	5.75 (9.96)	5.68 (8.17)	0.73 (0.55)	124	3.28 (7.51)	3.52 (6.75)	-0.26 (0.64)	1.00 [-0.67, 2.66], 0.240	0.14 [-0.09, 0.37]
Week 24	169	5.56 (9.97)	5.98 (10.58)	0.96 (0.55)	122	3.32 (7.60)	4.62 (7.89)	1.05 (0.65)	-0.09 [-1.76, 1.58], 0.918	-0.01 [-0.25, 0.22]
Week 36	161	5.22 (9.17)	5.54 (7.65)	0.96 (0.56)	114	3.45 (7.78)	3.51 (7.09)	-0.41 (0.66)	1.37 [-0.33, 3.08], 0.114	0.19 [-0.05, 0.43]
Week 48	149	4.86 (8.79)	5.59 (8.25)	1.19 (0.57)	103	3.54 (8.05)	3.94 (7.29)	-0.18 (0.68)	1.37 [-0.38, 3.13], 0.125	0.20 [-0.06, 0.45]
Week 60	144	4.67 (8.55)	5.65 (9.03)	1.19 (0.58)	93	3.65 (8.27)	4.66 (9.07)	0.66 (0.71)	0.54 [-1.26, 2.34], 0.560	0.08 [-0.18, 0.34]
Week 72	141	4.49 (8.61)	6.26 (8.81)	2.12 (0.58)	82	3.46 (8.38)	3.39 (6.16)	-0.39 (0.74)	2.50 [0.65, 4.36], 0.008	0.37 [0.09, 0.64]
Week 84	135	4.42 (8.50)	5.91 (7.49)	1.75 (0.59)	72	3.65 (8.78)	4.51 (7.52)	0.75 (0.78)	0.99 [-0.93, 2.91], 0.311	0.15 [-0.14, 0.43]
Week 96	125	4.34 (8.41)	6.27 (8.38)	1.63 (0.61)	70	3.05 (8.12)	3.57 (7.72)	0.47 (0.79)	1.15 [-0.80, 3.11], 0.248	0.17 [-0.12, 0.46]
Week 108	104	4.42 (8.58)	6.01 (10.54)	1.50 (0.65)	52	2.42 (6.35)	2.72 (5.15)	-0.34 (0.88)	1.84 [-0.31, 4.00], 0.093	0.28 [-0.05, 0.62]
Week 120	96	3.95 (8.68)	5.99 (9.57)	1.74 (0.67)	38	2.63 (6.16)	2.63 (4.79)	-0.45 (1.00)	2.19 [-0.17, 4.56], 0.069	0.35 [-0.03, 0.72]
Week 132	83	4.51 (9.14)	5.32 (7.76)	0.81 (0.71)	33	1.72 (3.42)	3.79 (6.28)	1.24 (1.07)	-0.43 [-2.96, 2.09], 0.735	-0.07 [-0.47, 0.33]
Week 144	65	4.85 (9.08)	6.58 (7.46)	2.29 (0.78)	23	3.47 (7.34)	3.26 (4.16)	-0.31 (1.24)	2.60 [-0.27, 5.47], 0.076	0.43 [-0.05, 0.91]
Week 156	60	4.51 (9.33)	4.44 (7.11)	0.61 (0.80)	16	0.98 (2.77)	3.65 (5.24)	0.55 (1.48)	0.06 [-3.24, 3.36], 0.972	0.01 [-0.54, 0.56]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:16

TABLE 5.1.2.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Bowel symptoms - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	86	4.39 (7.22)	NE (NE)	0.54 (0.57)	20	4.58 (8.75)	NE (NE)	-0.10 (1.19)	0.64 [-1.98, 3.27], 0.627	0.12 [-0.37, 0.61]
Day 29	80	4.61 (7.33)	4.10 (7.32)	-0.35 (0.79)	19	4.82 (8.92)	3.51 (7.51)	-1.15 (1.63)	0.80 [-2.76, 4.36], 0.658	0.11 [-0.39, 0.61]
Week 12	78	4.10 (6.66)	4.59 (8.56)	0.89 (0.80)	19	3.07 (5.70)	2.63 (4.85)	-1.29 (1.63)	2.18 [-1.38, 5.75], 0.229	0.30 [-0.20, 0.81]
Week 24	77	4.25 (6.68)	4.26 (7.98)	0.35 (0.80)	17	4.82 (8.92)	4.90 (10.23)	-0.24 (1.69)	0.59 [-3.08, 4.27], 0.751	0.08 [-0.44, 0.61]
Week 36	78	4.36 (6.68)	3.95 (6.54)	-0.15 (0.80)	17	5.39 (9.29)	5.39 (9.29)	0.77 (1.69)	-0.92 [-4.59, 2.76], 0.623	-0.13 [-0.66, 0.39]
Week 48	70	3.97 (6.29)	3.81 (7.99)	0.10 (0.83)	18	5.09 (9.10)	5.56 (8.57)	0.69 (1.66)	-0.59 [-4.24, 3.06], 0.752	-0.08 [-0.60, 0.44]
Week 60	66	4.39 (7.04)	4.55 (8.91)	0.54 (0.84)	13	4.76 (9.65)	4.49 (7.31)	-0.38 (1.85)	0.92 [-3.08, 4.92], 0.651	0.14 [-0.46, 0.73]
Week 72	69	4.44 (6.94)	6.12 (12.20)	1.90 (0.83)	15	4.44 (9.38)	3.89 (6.19)	-0.42 (1.76)	2.33 [-1.50, 6.15], 0.233	0.34 [-0.22, 0.90]
Week 84	63	3.96 (6.11)	3.17 (6.43)	-0.47 (0.86)	12	3.85 (9.39)	4.86 (6.61)	0.92 (1.90)	-1.39 [-5.49, 2.70], 0.504	-0.21 [-0.83, 0.41]
Week 96	61	4.08 (6.68)	6.33 (10.66)	2.08 (0.87)	13	5.13 (9.94)	5.13 (7.25)	0.20 (1.85)	1.88 [-2.14, 5.89], 0.358	0.28 [-0.32, 0.88]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:16

TABLE 5.1.2.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Bowel symptoms - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	53	4.56 (8.73)	NE (NE)	1.14 (0.64)	44	3.03 (5.71)	NE (NE)	0.60 (0.74)	0.55 [-1.39, 2.48], 0.576	0.11 [-0.29, 0.51]
Day 29	51	4.58 (8.87)	5.07 (8.01)	1.02 (0.95)	38	3.29 (5.98)	4.17 (12.37)	0.69 (1.07)	0.32 [-2.49, 3.14], 0.821	0.05 [-0.37, 0.47]
Week 12	49	4.25 (8.00)	5.27 (6.52)	1.57 (0.96)	39	2.64 (5.41)	2.56 (4.74)	-0.73 (1.07)	2.30 [-0.53, 5.13], 0.110	0.34 [-0.08, 0.76]
Week 24	47	4.26 (8.13)	4.61 (5.97)	0.90 (0.97)	41	2.64 (5.41)	4.81 (8.78)	1.58 (1.05)	-0.68 [-3.51, 2.14], 0.634	-0.10 [-0.52, 0.32]
Week 36	46	3.90 (7.93)	4.89 (6.93)	1.15 (0.98)	36	2.78 (5.63)	2.78 (6.61)	-0.19 (1.10)	1.35 [-1.56, 4.26], 0.363	0.20 [-0.24, 0.64]
Week 48	43	3.10 (5.76)	4.26 (5.57)	0.47 (1.01)	29	2.50 (5.85)	2.20 (5.91)	-1.35 (1.20)	1.82 [-1.26, 4.90], 0.245	0.28 [-0.20, 0.75]
Week 60	39	4.07 (8.36)	5.98 (6.88)	2.09 (1.05)	27	2.78 (6.11)	3.70 (8.75)	0.56 (1.24)	1.53 [-1.65, 4.72], 0.345	0.23 [-0.26, 0.73]
Week 72	41	4.07 (8.21)	4.88 (6.71)	1.03 (1.03)	22	2.65 (6.50)	2.27 (4.59)	-0.46 (1.34)	1.49 [-1.84, 4.82], 0.379	0.23 [-0.29, 0.75]
Week 84	41	3.77 (8.07)	4.47 (6.74)	0.70 (1.02)	21	3.17 (6.71)	5.95 (10.25)	2.87 (1.37)	-2.17 [-5.53, 1.18], 0.204	-0.34 [-0.87, 0.19]
Week 96	37	3.21 (5.93)	6.08 (7.26)	2.21 (1.06)	18	1.85 (4.57)	3.24 (8.15)	1.97 (1.47)	0.24 [-3.32, 3.80], 0.894	0.04 [-0.53, 0.60]
Week 108	34	3.57 (6.16)	4.41 (6.56)	0.28 (1.10)	13	1.28 (4.62)	2.56 (5.25)	1.01 (1.70)	-0.73 [-4.72, 3.25], 0.717	-0.12 [-0.76, 0.52]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:16

TABLE 5.1.2.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Bowel symptoms - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	4.67 (7.23)	NE (NE)	-1.32 (0.64)	23	5.07 (12.50)	NE (NE)	-1.70 (0.85)	0.38 [-1.75, 2.51], 0.721	0.09 [-0.42, 0.60]
Day 29	39	4.79 (7.28)	3.63 (7.10)	-1.41 (0.89)	19	6.14 (13.56)	6.14 (12.06)	0.60 (1.25)	-2.01 [-5.02, 1.01], 0.192	-0.36 [-0.91, 0.19]
Week 12	38	4.70 (7.35)	3.73 (6.34)	-1.14 (0.90)	22	4.92 (12.77)	2.02 (4.63)	-2.67 (1.19)	1.52 [-1.42, 4.46], 0.308	0.27 [-0.26, 0.80]
Week 24	37	4.73 (7.49)	3.83 (6.08)	-0.97 (0.91)	20	5.42 (13.32)	3.75 (8.32)	-1.18 (1.23)	0.21 [-2.80, 3.23], 0.889	0.04 [-0.51, 0.58]
Week 36	36	5.09 (7.53)	3.47 (8.06)	-1.59 (0.92)	19	5.42 (13.32)	4.39 (8.50)	-0.59 (1.25)	-1.00 [-4.06, 2.06], 0.521	-0.18 [-0.74, 0.38]
Week 48	32	5.05 (7.78)	3.65 (7.31)	-1.47 (0.96)	20	5.42 (13.32)	1.67 (3.42)	-3.06 (1.23)	1.59 [-1.48, 4.66], 0.310	0.28 [-0.28, 0.85]
Week 60	30	4.57 (7.08)	3.89 (7.50)	-0.86 (0.98)	14	5.95 (15.48)	1.19 (3.03)	-2.99 (1.40)	2.13 [-1.24, 5.49], 0.214	0.39 [-0.25, 1.03]
Week 72	30	4.72 (7.15)	3.06 (5.57)	-1.76 (0.98)	16	5.73 (14.50)	1.04 (2.85)	-3.17 (1.33)	1.40 [-1.85, 4.66], 0.396	0.26 [-0.35, 0.87]
Week 84	28	4.76 (7.32)	3.87 (6.61)	-0.87 (1.00)	13	6.41 (16.01)	3.21 (5.42)	-0.99 (1.44)	0.12 [-3.33, 3.57], 0.945	0.02 [-0.64, 0.68]
Week 96	26	4.63 (7.43)	2.88 (5.24)	-1.80 (1.03)	14	6.55 (15.39)	2.98 (5.28)	-1.26 (1.40)	-0.54 [-3.96, 2.89], 0.758	-0.10 [-0.75, 0.55]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:16

TABLE 5.1.2.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Bowel symptoms - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	177	5.41 (9.52)	NE (NE)	1.49 (0.43)	90	3.89 (7.20)	NE (NE)	0.56 (0.63)	0.92 [-0.59, 2.43], 0.230	0.15 [-0.10, 0.41]
Day 29	165	5.34 (9.32)	4.97 (8.09)	-0.03 (0.59)	82	4.22 (7.40)	4.27 (8.31)	-0.22 (0.83)	0.19 [-1.82, 2.20], 0.855	0.02 [-0.24, 0.29]
Week 12	164	5.64 (9.72)	5.74 (9.12)	0.92 (0.59)	82	3.11 (6.06)	4.17 (7.55)	0.36 (0.84)	0.56 [-1.46, 2.58], 0.587	0.07 [-0.19, 0.34]
Week 24	162	5.49 (9.64)	6.05 (11.32)	1.06 (0.60)	78	3.50 (6.96)	4.81 (7.89)	1.06 (0.85)	-0.00 [-2.04, 2.04], 0.999	0.00 [-0.27, 0.27]
Week 36	157	5.21 (8.79)	5.41 (7.27)	0.90 (0.60)	76	3.68 (7.09)	4.06 (7.51)	-0.22 (0.86)	1.11 [-0.95, 3.17], 0.290	0.15 [-0.13, 0.42]
Week 48	144	4.90 (8.67)	5.56 (8.98)	1.31 (0.62)	72	3.83 (7.19)	5.67 (8.49)	1.25 (0.87)	0.06 [-2.05, 2.16], 0.959	0.01 [-0.28, 0.29]
Week 60	141	4.74 (8.28)	5.42 (9.77)	1.01 (0.62)	65	3.74 (7.22)	5.77 (9.54)	1.35 (0.90)	-0.34 [-2.49, 1.82], 0.760	-0.05 [-0.34, 0.25]
Week 72	139	4.55 (8.28)	7.29 (11.34)	3.12 (0.63)	59	3.39 (6.94)	4.57 (7.01)	0.54 (0.93)	2.57 [0.37, 4.78], 0.022	0.35 [0.05, 0.66]
Week 84	129	4.32 (7.85)	5.47 (7.57)	1.49 (0.64)	50	3.21 (7.03)	4.33 (6.35)	0.42 (0.99)	1.07 [-1.24, 3.38], 0.364	0.15 [-0.18, 0.48]
Week 96	123	4.49 (8.47)	7.07 (10.15)	2.39 (0.65)	51	3.04 (6.61)	4.25 (8.06)	0.72 (0.98)	1.67 [-0.64, 3.99], 0.157	0.23 [-0.09, 0.56]
Week 108	101	4.53 (8.58)	5.86 (10.96)	1.63 (0.69)	39	3.37 (7.14)	4.49 (7.37)	0.49 (1.08)	1.14 [-1.38, 3.66], 0.376	0.17 [-0.20, 0.54]
Week 120	97	4.91 (9.16)	6.36 (10.47)	1.71 (0.70)	30	3.06 (6.74)	3.06 (5.57)	-0.25 (1.20)	1.96 [-0.77, 4.69], 0.159	0.29 [-0.12, 0.70]
Week 132	82	5.36 (9.65)	6.88 (10.32)	1.98 (0.75)	25	3.00 (7.17)	4.00 (6.85)	1.30 (1.29)	0.68 [-2.25, 3.61], 0.647	0.10 [-0.34, 0.55]
Week 144	67	5.32 (9.31)	7.71 (9.60)	3.19 (0.81)	17	1.96 (3.64)	2.94 (4.10)	0.29 (1.52)	2.91 [-0.49, 6.30], 0.094	0.45 [-0.09, 0.99]
Week 156	62	4.56 (9.02)	3.76 (7.19)	0.16 (0.83)	13	1.28 (3.13)	3.85 (5.50)	0.82 (1.72)	-0.66 [-4.40, 3.08], 0.728	-0.10 [-0.70, 0.49]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:17

TABLE 5.1.2.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Bowel symptoms - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	167	4.46 (8.33)	NE (NE)	1.64 (0.42)	39	5.77 (9.96)	NE (NE)	-0.90 (0.90)	2.54 [0.58, 4.49], 0.011	0.45 [0.10, 0.80]
Day 29	156	4.61 (8.50)	4.79 (8.32)	0.31 (0.58)	35	6.19 (10.37)	5.00 (9.31)	-0.33 (1.21)	0.64 [-1.99, 3.28], 0.632	0.09 [-0.28, 0.46]
Week 12	154	4.61 (8.55)	5.79 (8.90)	1.34 (0.58)	37	5.41 (10.06)	4.80 (8.50)	-0.34 (1.20)	1.68 [-0.93, 4.29], 0.206	0.23 [-0.13, 0.59]
Week 24	154	4.43 (8.36)	5.72 (10.82)	1.43 (0.58)	33	5.56 (10.55)	5.30 (9.73)	0.15 (1.24)	1.28 [-1.41, 3.96], 0.352	0.18 [-0.20, 0.55]
Week 36	149	4.16 (7.36)	4.98 (7.46)	1.05 (0.59)	31	5.65 (10.84)	4.57 (9.34)	-0.60 (1.27)	1.65 [-1.10, 4.39], 0.239	0.23 [-0.16, 0.62]
Week 48	136	3.86 (7.23)	4.84 (8.21)	1.06 (0.60)	29	6.03 (11.11)	4.02 (9.08)	-1.22 (1.30)	2.28 [-0.53, 5.09], 0.112	0.32 [-0.08, 0.73]
Week 60	135	3.74 (6.95)	5.10 (8.95)	1.42 (0.60)	28	5.75 (11.16)	3.87 (8.33)	-1.69 (1.31)	3.12 [0.28, 5.95], 0.032	0.44 [0.03, 0.85]
Week 72	139	3.48 (6.77)	6.35 (9.44)	2.76 (0.60)	25	6.33 (11.61)	3.78 (7.73)	-1.35 (1.36)	4.11 [1.18, 7.04], 0.006	0.59 [0.16, 1.03]
Week 84	134	3.32 (6.17)	4.77 (6.67)	1.28 (0.61)	25	5.67 (11.72)	5.00 (7.22)	0.08 (1.36)	1.20 [-1.73, 4.13], 0.423	0.17 [-0.25, 0.60]
Week 96	125	3.62 (7.02)	6.47 (9.46)	2.42 (0.62)	23	5.43 (11.41)	3.26 (5.47)	-1.12 (1.40)	3.54 [0.54, 6.54], 0.021	0.52 [0.07, 0.97]
Week 108	105	3.57 (7.05)	5.56 (10.44)	1.82 (0.66)	18	3.70 (6.53)	3.70 (5.13)	-0.78 (1.52)	2.61 [-0.64, 5.85], 0.116	0.40 [-0.10, 0.90]
Week 120	97	3.42 (7.12)	6.62 (10.48)	3.09 (0.68)	15	3.33 (4.23)	2.22 (3.81)	-2.33 (1.63)	5.43 [1.97, 8.88], 0.002	0.85 [0.29, 1.40]
Week 132	78	4.07 (7.77)	5.73 (9.36)	1.68 (0.73)	13	3.21 (4.22)	2.56 (4.00)	-1.27 (1.72)	2.95 [-0.72, 6.61], 0.115	0.47 [-0.12, 1.06]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:17

TABLE 5.1.2.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Bowel symptoms - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	104	6.22 (10.01)	NE (NE)	0.46 (0.50)	1183.18	(6.88)	NE (NE)	0.46 (0.50)	-0.01 [-1.41, 1.40], 0.993	0.00 [-0.26, 0.26]
Day 29	995.89	(9.54)	4.77 (7.27)	-0.49 (0.71)	1043.57	(7.20)	4.33 (10.32)	0.19 (0.68)	-0.68 [-2.63, 1.27], 0.493	-0.10 [-0.37, 0.18]
Week 12	976.20	(9.81)	4.64 (7.21)	0.07 (0.72)	1062.52	(5.95)	2.91 (5.64)	-0.87 (0.69)	0.94 [-1.03, 2.91], 0.349	0.13 [-0.14, 0.41]
Week 24	92	6.33 (10.05)	4.98 (8.01)	-0.07 (0.73)	1062.91	(6.65)	4.45 (7.66)	0.71 (0.68)	-0.78 [-2.77, 1.21], 0.442	-0.11 [-0.39, 0.17]
Week 36	906.27	(9.90)	5.09 (7.14)	0.02 (0.74)	1003.10	(6.83)	3.50 (6.72)	-0.38 (0.70)	0.40 [-1.61, 2.42], 0.696	0.06 [-0.23, 0.34]
Week 48	835.79	(9.23)	5.32 (8.19)	0.51 (0.76)	923.07	(6.99)	4.23 (6.96)	0.21 (0.72)	0.30 [-1.77, 2.37], 0.774	0.04 [-0.25, 0.34]
Week 60	756.13	(9.74)	5.67 (9.10)	0.65 (0.79)	783.09	(7.15)	4.91 (9.05)	0.96 (0.77)	-0.31 [-2.49, 1.86], 0.778	-0.05 [-0.36, 0.27]
Week 72	716.44	(9.96)	5.95 (11.12)	0.96 (0.81)	722.66	(6.97)	3.36 (5.53)	-0.19 (0.79)	1.15 [-1.10, 3.40], 0.317	0.17 [-0.16, 0.49]
Week 84	64	6.27 (10.19)	5.60 (8.41)	0.55 (0.84)	592.87	(7.28)	4.38 (7.48)	0.98 (0.85)	-0.43 [-2.80, 1.94], 0.721	-0.06 [-0.42, 0.29]
Week 96	615.60	(9.34)	5.92 (8.58)	0.72 (0.85)	602.60	(6.90)	4.03 (8.33)	1.00 (0.85)	-0.28 [-2.67, 2.11], 0.818	-0.04 [-0.40, 0.31]
Week 108	516.04	(9.57)	4.58 (7.51)	-0.31 (0.91)	413.03	(7.85)	4.07 (7.48)	0.34 (0.99)	-0.65 [-3.31, 2.01], 0.631	-0.10 [-0.51, 0.31]
Week 120	456.17	(9.98)	5.19 (6.72)	0.11 (0.96)	283.27	(8.88)	3.57 (6.18)	0.37 (1.16)	-0.26 [-3.24, 2.72], 0.863	-0.04 [-0.51, 0.43]
Week 132	395.13	(9.86)	6.84 (8.73)	2.03 (1.01)	242.00	(6.92)	4.86 (8.12)	2.55 (1.26)	-0.52 [-3.71, 2.67], 0.749	-0.08 [-0.59, 0.43]
Week 144	35	5.18 (10.08)	6.19 (6.81)	1.80 (1.06)	152.08	(8.33)	2.22 (3.81)	-0.25 (1.55)	2.04 [-1.66, 5.75], 0.279	0.33 [-0.28, 0.94]
Week 156	28	5.17 (11.00)	4.46 (6.98)	-0.16 (1.17)	120.00	(0.00)	2.78 (4.10)	0.84 (1.76)	-1.00 [-5.18, 3.18], 0.638	-0.16 [-0.84, 0.52]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:17

TABLE 5.1.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Bowel symptoms - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.8261
Geographic Region	0.9400
Volume of Disease	0.0436

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:17

TABLE 5.1.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-PR25 - Hormonal treatment-related symptoms (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	174 (81.7%)	39 (18.3%)	5.59 (0.73)	1.18 [1.05; 2.76]	1.24 [0.97; 1.57]	0.0829	0.1931
Docetaxel + NSAA + ADT	149	117 (78.5%)	32 (21.5%)	5.26 (0.54)	2.83 [2.56; 3.02]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	77 (80.2%)	19 (19.8%)	8.04 (1.24)	2.79 [2.60; 2.83]	0.83 [0.48; 1.43]	0.4956	0.1931
Docetaxel + NSAA + ADT	22	17 (77.3%)	5 (22.7%)	3.19 (0.68)	1.15 [0.95; 5.36]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	50 (82.0%)	11 (18.0%)	5.37 (1.15)	1.13 [0.99; 2.69]	1.25 [0.81; 1.94]	0.3087	0.2171
Docetaxel + NSAA + ADT	48	38 (79.2%)	10 (20.8%)	4.58 (0.72)	2.79 [1.08; 3.09]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	37 (86.0%)	6 (14.0%)	8.68 (1.97)	2.83 [1.05; 8.18]	0.67 [0.38; 1.17]	0.1563	0.2171
Docetaxel + NSAA + ADT	24	21 (87.5%)	3 (12.5%)	4.53 (1.21)	2.73 [0.99; 5.36]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	164 (80.0%)	41 (20.0%)	6.02 (0.74)	2.76 [1.15; 2.79]	1.20 [0.90; 1.59]	0.2098	0.2171
Docetaxel + NSAA + ADT	99	75 (75.8%)	24 (24.2%)	4.34 (0.45)	2.86 [1.18; 3.06]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	158 (81.0%)	37 (19.0%)	6.68 (0.81)	2.73 [1.15; 2.79]	1.19 [0.81; 1.74]	0.3700	0.7202
Docetaxel + NSAA + ADT	45	34 (75.6%)	11 (24.4%)	5.95 (1.00)	3.06 [2.73; 5.52]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	93 (81.6%)	21 (18.4%)	6.18 (1.06)	2.53 [1.02; 2.79]	1.13 [0.84; 1.51]	0.4255	0.7202
Docetaxel + NSAA + ADT	126	100 (79.4%)	26 (20.6%)	4.25 (0.43)	2.73 [1.12; 2.89]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 5.06).
(a) Number of subjects in the mITT population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:18

TABLE 5.1.3.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Hormonal treatment-related symptoms - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	10.42 (10.94)	NE (NE)	10.99 (0.69)	137	10.24 (9.81)	NE (NE)	9.21 (0.85)	1.78 [-0.38, 3.94], 0.106	0.18 [-0.04, 0.40]
Day 29	181	10.48 (11.09)	13.63	3.24 (0.88)	121	10.72 (9.78)	12.69	2.36 (1.06)	0.88 [-1.82, 3.58], 0.524	0.07 [-0.16, 0.30]
Week 12	180	10.48 (11.12)	17.46	7.27 (0.88)	127	9.72 (9.47)	14.89	5.19 (1.05)	2.08 [-0.61, 4.76], 0.130	0.18 [-0.05, 0.40]
Week 24	174	10.45 (10.97)	19.41	9.38 (0.89)	123	10.05 (9.64)	19.72 (11.46)	10.01 (1.06)	-0.63 [-3.34, 2.08], 0.647	-0.05 [-0.28, 0.18]
Week 36	169	10.16 (10.78)	21.49 (12.67)	11.32 (0.90)	116	10.07 (9.26)	19.73	9.71 (1.07)	1.62 [-1.13, 4.36], 0.248	0.14 [-0.10, 0.38]
Week 48	157	9.87 (10.60)	22.65 (14.14)	13.10 (0.91)	106	9.18 (9.13)	21.11 (14.79)	11.07 (1.10)	2.04 [-0.77, 4.84], 0.155	0.18 [-0.07, 0.42]
Week 60	154	10.19 (11.36)	22.19 (14.29)	11.94 (0.92)	95	10.02 (9.45)	21.68 (13.42)	11.53 (1.14)	0.41 [-2.46, 3.28], 0.780	0.04 [-0.22, 0.29]
Week 72	149	10.15 (11.22)	22.92 (15.50)	12.99 (0.93)	82	9.69 (9.23)	21.68 (14.83)	12.12 (1.19)	0.88 [-2.08, 3.83], 0.560	0.08 [-0.19, 0.35]
Week 84	143	9.88 (11.24)	21.59 (13.74)	12.24 (0.94)	73	9.76 (8.82)	20.96 (13.89)	10.96 (1.23)	1.28 [-1.75, 4.31], 0.408	0.12 [-0.16, 0.40]
Week 96	134	10.08 (11.43)	22.63 (14.94)	12.43 (0.96)	70	9.23 (8.65)	20.36 (13.40)	10.84 (1.25)	1.60 [-1.48, 4.68], 0.309	0.15 [-0.14, 0.44]
Week 108	110	9.80 (10.51)	23.29 (16.70)	13.06 (1.01)	55	9.70 (8.83)	19.47 (13.71)	9.56 (1.35)	3.50 [0.20, 6.80], 0.038	0.34 [0.02, 0.67]
Week 120	100	8.89 (9.80)	21.22 (14.12)	12.00 (1.04)	37	10.82 (9.57)	21.01 (14.46)	10.84 (1.56)	1.16 [-2.52, 4.84], 0.537	0.12 [-0.26, 0.50]
Week 132	88	9.49 (10.26)	21.78 (16.34)	12.26 (1.08)	34	10.62 (9.31)	19.51	9.39 (1.60)	2.87 [-0.93, 6.67], 0.139	0.30 [-0.10, 0.69]
Week 144	71	9.03 (10.57)	21.11 (14.82)	11.68 (1.17)	24	7.64 (7.82)	14.68 (8.92)	7.35 (1.85)	4.33 [0.05, 8.60], 0.047	0.46 [0.00, 0.93]
Week 156	65	8.97 (9.81)	19.47 (13.71)	11.01 (1.20)	17	6.21 (6.77)	14.51 (11.09)	8.06 (2.16)	2.95 [-1.87, 7.76], 0.230	0.32 [-0.21, 0.86]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:18

TABLE 5.1.3.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Hormonal treatment-related symptoms - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	87	8.79 (9.24)	NE (NE)	6.70 (0.94)	20	6.67 (7.12)	NE (NE)	9.01 (1.96)	-2.31 [-6.63, 2.02], 0.293	-0.26 [-0.74, 0.23]
Day 29	82	8.24 (9.01)	9.51 (9.89)	1.44 (1.20)	19	6.73 (7.31)	10.23 (7.47)	2.78 (2.50)	-1.33 [-6.80, 4.13], 0.631	-0.12 [-0.62, 0.38]
Week 12	81	9.09 (9.45)	12.95 (8.75)	4.76 (1.21)	19	7.02 (7.13)	8.30 (8.62)	2.05 (2.50)	2.71 [-2.76, 8.18], 0.330	0.25 [-0.26, 0.75]
Week 24	80	8.72 (9.32)	16.13 (12.76)	7.78 (1.21)	19	6.43 (7.23)	14.44 (12.44)	7.12 (2.50)	0.67 [-4.82, 6.15], 0.811	0.06 [-0.44, 0.56]
Week 36	80	8.72 (9.32)	16.04 (12.66)	7.93 (1.21)	16	5.56 (7.08)	18.40 (11.42)	11.66 (2.62)	-3.73 [-9.44, 1.97], 0.199	-0.35 [-0.89, 0.19]
Week 48	73	8.30 (9.37)	15.91 (11.76)	7.55 (1.24)	18	5.86 (6.99)	16.98 (13.59)	9.60 (2.54)	-2.04 [-7.62, 3.54], 0.472	-0.19 [-0.70, 0.33]
Week 60	68	8.14 (8.99)	16.09 (11.86)	8.78 (1.27)	14	5.56 (7.86)	19.92 (15.13)	12.23 (2.73)	-3.44 [-9.37, 2.48], 0.254	-0.33 [-0.91, 0.25]
Week 72	71	8.36 (9.24)	15.27 (12.60)	7.31 (1.25)	15	5.56 (7.57)	19.26 (12.04)	10.97 (2.68)	-3.66 [-9.48, 2.17], 0.217	-0.35 [-0.91, 0.21]
Week 84	67	8.34 (9.16)	14.64 (10.84)	7.03 (1.27)	13	3.85 (4.75)	21.37 (12.60)	12.82 (2.81)	-5.78 [-11.86, 0.30], 0.062	-0.56 [-1.16, 0.04]
Week 96	64	8.26 (9.39)	15.43 (12.78)	7.74 (1.29)	13	5.98 (8.01)	20.34 (14.04)	11.87 (2.79)	-4.13 [-10.17, 1.91], 0.179	-0.40 [-1.00, 0.20]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:18

TABLE 5.1.3.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Hormonal treatment-related symptoms - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	8.54 (7.38)	NE (NE)	12.51 (1.32)	44	9.87 (10.43)	NE (NE)	9.15 (1.51)	3.37 [-0.63, 7.36], 0.097	0.33 [-0.07, 0.73]
Day 29	52	8.55 (7.50)	14.96 (10.06)	6.19 (1.64)	38	10.70 (10.75)	12.57 (7.50)	3.18 (1.87)	3.01 [-1.90, 7.92], 0.229	0.25 [-0.17, 0.67]
Week 12	50	8.56 (7.63)	18.82 (10.28)	9.77 (1.65)	41	10.43 (10.56)	15.01 (9.50)	5.62 (1.84)	4.14 [-0.74, 9.02], 0.096	0.35 [-0.07, 0.76]
Week 24	48	8.45 (7.51)	20.05 (12.21)	11.73 (1.67)	41	10.19 (10.52)	19.38 (10.77)	10.44 (1.84)	1.28 [-3.62, 6.19], 0.606	0.11 [-0.31, 0.53]
Week 36	48	8.91 (7.40)	23.08 (13.77)	14.13 (1.67)	36	9.29 (10.28)	17.04 (8.87)	7.92 (1.90)	6.21 [1.22, 11.21], 0.015	0.53 [0.09, 0.97]
Week 48	44	8.33 (7.24)	22.80 (15.98)	13.97 (1.71)	30	8.93 (10.87)	17.96 (11.46)	8.63 (2.00)	5.34 [0.16, 10.52], 0.043	0.47 [0.00, 0.94]
Week 60	41	9.08 (7.83)	22.90 (15.02)	13.71 (1.74)	27	9.71 (11.16)	22.02 (10.39)	13.35 (2.06)	0.36 [-4.96, 5.67], 0.895	0.03 [-0.45, 0.52]
Week 72	44	8.96 (7.69)	22.37 (14.86)	13.54 (1.71)	22	7.58 (9.63)	20.45 (12.05)	12.18 (2.19)	1.36 [-4.11, 6.84], 0.625	0.13 [-0.39, 0.64]
Week 84	43	9.04 (7.57)	21.32 (14.79)	12.76 (1.72)	21	7.46 (7.91)	19.58 (11.60)	10.51 (2.23)	2.25 [-3.28, 7.79], 0.424	0.21 [-0.31, 0.73]
Week 96	39	8.69 (7.19)	23.85 (15.87)	14.39 (1.77)	18	6.79 (6.75)	19.14 (11.31)	10.75 (2.35)	3.64 [-2.14, 9.41], 0.216	0.35 [-0.22, 0.91]
Week 108	35	9.21 (7.37)	24.44 (15.78)	14.93 (1.82)	13	8.55 (7.03)	20.51 (9.72)	8.87 (2.60)	6.05 [-0.18, 12.29], 0.057	0.61 [-0.04, 1.26]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:18

TABLE 5.1.3.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Hormonal treatment-related symptoms - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	11.03 (8.71)	NE (NE) 7.40 (1.19)	23	10.39 (8.75)	NE (NE) 8.22 (1.59)	-0.83 [-4.79, 3.14], 0.679	-0.11 [-0.62, 0.41]
Day 29	40	10.75 (8.63)	13.43 (7.75) 2.94 (1.52)	19	11.40 (8.78)	13.45 (7.93) 1.96 (2.13)	0.97 [-4.19, 6.14], 0.710	0.10 [-0.44, 0.65]
Week 12	39	11.03 (8.84)	14.70 (7.98) 4.16 (1.54)	22	9.34 (7.35)	12.37 (9.06) 2.53 (2.05)	1.63 [-3.45, 6.70], 0.528	0.17 [-0.36, 0.69]
Week 24	37	11.14 (9.06)	16.94 (10.82) 6.71 (1.57)	20	9.72 (7.40)	17.78 (11.05) 7.93 (2.11)	-1.22 [-6.41, 3.97], 0.643	-0.13 [-0.67, 0.42]
Week 36	36	10.99 (9.13)	18.30 (10.09) 8.14 (1.58)	20	9.72 (7.40)	21.94 (13.06) 11.76 (2.11)	-3.62 [-8.82, 1.58], 0.171	-0.38 [-0.93, 0.18]
Week 48	33	11.65 (9.12)	17.85 (11.60) 7.74 (1.62)	20	8.89 (7.52)	22.39 (13.32) 12.42 (2.11)	-4.68 [-9.96, 0.60], 0.082	-0.49 [-1.05, 0.08]
Week 60	31	10.07 (9.22)	19.98 (12.14) 10.18 (1.65)	14	9.52 (8.28)	19.84 (11.88) 9.27 (2.35)	0.91 [-4.75, 6.56], 0.752	0.10 [-0.53, 0.73]
Week 72	30	10.04 (9.37)	18.07 (11.66) 8.73 (1.66)	16	8.33 (7.86)	19.44 (13.15) 9.00 (2.26)	-0.27 [-5.81, 5.27], 0.923	-0.03 [-0.64, 0.58]
Week 84	28	9.56 (8.78)	18.57 (9.32) 9.86 (1.70)	13	9.83 (8.23)	20.51 (11.43) 9.42 (2.41)	0.44 [-5.36, 6.25], 0.881	0.05 [-0.61, 0.71]
Week 96	27	9.51 (8.94)	16.75 (8.14) 8.11 (1.72)	14	9.92 (7.91)	19.84 (11.47) 9.70 (2.35)	-1.60 [-7.33, 4.14], 0.584	-0.18 [-0.82, 0.47]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:19

TABLE 5.1.3.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Hormonal treatment-related symptoms - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	182	10.06 (11.53)	NE (NE)	9.08 (0.73)	90	9.58 (9.43)	NE (NE)	9.86 (1.07)	-0.78 [-3.32, 1.76], 0.547	-0.08 [-0.33, 0.18]
Day 29	171	9.93 (11.66)	11.30 (11.09)	1.36 (0.92)	83	9.65 (9.23)	12.01 (8.91)	2.32 (1.32)	-0.96 [-4.12, 2.20], 0.551	-0.08 [-0.34, 0.18]
Week 12	172	10.26 (11.70)	15.56 (11.08)	5.84 (0.92)	83	8.85 (9.02)	13.99 (10.55)	5.33 (1.32)	0.51 [-2.66, 3.68], 0.752	0.04 [-0.22, 0.30]
Week 24	169	10.05 (11.47)	18.21 (13.26)	8.33 (0.93)	81	9.20 (9.35)	19.14 (12.38)	9.95 (1.33)	-1.62 [-4.80, 1.56], 0.318	-0.13 [-0.40, 0.13]
Week 36	165	9.65 (11.29)	19.08 (13.09)	9.39 (0.93)	76	9.52 (9.05)	20.15 (13.39)	10.64 (1.35)	-1.25 [-4.48, 1.98], 0.448	-0.10 [-0.38, 0.17]
Week 48	153	9.17 (11.13)	20.43 (13.49)	11.11 (0.95)	74	8.56 (8.49)	21.04 (16.09)	11.67 (1.36)	-0.56 [-3.83, 2.70], 0.736	-0.05 [-0.33, 0.23]
Week 60	150	9.59 (11.69)	19.69 (13.87)	10.10 (0.96)	68	9.34 (8.91)	21.57 (15.08)	11.71 (1.40)	-1.61 [-4.93, 1.71], 0.342	-0.14 [-0.43, 0.15]
Week 72	146	9.66 (11.65)	20.36 (15.70)	10.74 (0.96)	59	9.79 (9.25)	22.13 (15.63)	12.87 (1.45)	-2.13 [-5.55, 1.29], 0.222	-0.19 [-0.49, 0.12]
Week 84	139	9.47 (11.76)	18.93 (13.46)	9.91 (0.98)	52	9.19 (9.00)	21.73 (14.99)	12.31 (1.51)	-2.39 [-5.92, 1.13], 0.183	-0.22 [-0.53, 0.10]
Week 96	132	9.72 (12.03)	19.98 (15.16)	10.28 (0.99)	51	9.08 (9.34)	20.93 (14.71)	11.78 (1.52)	-1.50 [-5.05, 2.05], 0.408	-0.14 [-0.46, 0.19]
Week 108	109	9.27 (11.15)	20.28 (17.02)	10.59 (1.04)	42	9.92 (9.63)	20.87 (16.16)	11.02 (1.61)	-0.43 [-4.20, 3.33], 0.822	-0.04 [-0.40, 0.32]
Week 120	100	9.01 (10.72)	18.56 (13.76)	9.79 (1.07)	29	10.00 (10.04)	21.44 (16.23)	11.50 (1.83)	-1.71 [-5.87, 2.45], 0.420	-0.17 [-0.58, 0.25]
Week 132	86	9.57 (10.95)	19.97 (16.15)	10.42 (1.12)	25	10.89 (10.08)	22.53 (18.57)	11.40 (1.93)	-0.98 [-5.36, 3.40], 0.661	-0.10 [-0.54, 0.35]
Week 144	75	8.90 (11.06)	18.62 (12.67)	9.62 (1.17)	17	7.19 (7.29)	11.90 (7.58)	7.52 (2.25)	2.10 [-2.87, 7.06], 0.407	0.22 [-0.31, 0.75]
Week 156	67	8.62 (10.06)	17.84 (13.69)	9.66 (1.22)	13	5.13 (6.20)	11.28 (10.66)	8.02 (2.54)	1.64 [-3.86, 7.13], 0.559	0.18 [-0.42, 0.77]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:19

TABLE 5.1.3.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Hormonal treatment-related symptoms - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	172	10.31 (10.68)	NE (NE) 8.98 (0.72)	39	10.11 (8.44)	NE (NE) 7.96 (1.54)	1.02 [-2.33, 4.37], 0.550	0.11 [-0.24, 0.45]
Day 29	163	10.33 (10.84)	12.56 (10.55) 2.00 (0.91)	35	10.16 (8.57)	10.16 (8.03) -0.11 (1.94)	2.11 [-2.09, 6.31], 0.324	0.18 [-0.18, 0.55]
Week 12	161	10.53 (10.90)	16.00 (10.61) 5.50 (0.91)	37	10.06 (8.26)	13.30 (10.96) 3.17 (1.92)	2.34 [-1.83, 6.50], 0.271	0.20 [-0.16, 0.56]
Week 24	160	10.49 (10.84)	18.65 (12.52) 8.58 (0.91)	33	9.93 (8.42)	17.41 (10.97) 7.41 (1.98)	1.18 [-3.10, 5.46], 0.589	0.10 [-0.27, 0.48]
Week 36	158	10.09 (10.37)	19.15 (12.01) 9.23 (0.92)	30	10.93 (8.30)	19.26 (13.59) 9.06 (2.03)	0.17 [-4.20, 4.54], 0.939	0.02 [-0.38, 0.41]
Week 48	146	9.99 (10.42)	21.26 (13.39) 11.28 (0.93)	29	10.34 (8.23)	21.53 (15.29) 11.45 (2.05)	-0.17 [-4.59, 4.25], 0.939	-0.02 [-0.41, 0.38]
Week 60	144	10.04 (10.80)	20.17 (13.02) 10.18 (0.94)	28	10.92 (8.06)	18.37 (13.69) 7.74 (2.07)	2.44 [-2.02, 6.90], 0.282	0.22 [-0.18, 0.63]
Week 72	147	10.25 (10.84)	20.48 (13.78) 10.41 (0.93)	25	9.33 (7.30)	21.78 (14.25) 12.31 (2.13)	-1.91 [-6.48, 2.67], 0.414	-0.18 [-0.60, 0.25]
Week 84	143	9.99 (10.76)	19.45 (12.52) 9.79 (0.94)	25	10.44 (6.86)	19.78 (14.79) 9.97 (2.13)	-0.18 [-4.76, 4.40], 0.938	-0.02 [-0.44, 0.41]
Week 96	136	10.29 (10.95)	20.20 (13.16) 10.17 (0.95)	23	9.66 (6.95)	18.50 (12.58) 9.41 (2.19)	0.76 [-3.92, 5.44], 0.750	0.07 [-0.37, 0.51]
Week 108	114	10.18 (9.84)	21.14 (15.41) 10.98 (1.00)	18	9.26 (6.03)	16.98 (9.62) 7.49 (2.36)	3.50 [-1.52, 8.52], 0.172	0.34 [-0.15, 0.84]
Week 120	102	10.13 (10.02)	19.91 (13.34) 10.44 (1.03)	15	9.26 (6.18)	17.41 (9.36) 8.56 (2.50)	1.88 [-3.44, 7.19], 0.488	0.19 [-0.35, 0.73]
Week 132	85	10.60 (9.93)	19.58 (14.44) 9.18 (1.09)	13	10.26 (5.93)	18.38 (11.43) 9.08 (2.63)	0.10 [-5.48, 5.68], 0.972	0.01 [-0.57, 0.59]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:19

TABLE 5.1.3.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Hormonal treatment-related symptoms - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	9.25 (10.07)	NE (NE) 10.35 (0.97)	1189.67	(9.94)	NE (NE) 10.05 (0.95)	0.30 [-2.38, 2.98], 0.823	0.03 [-0.23, 0.29]
Day 29	1008.88	(9.96)	12.013.37 (1.21) (10.52)	105	10.18 (9.91)	13.093.61 (1.16) (8.40)	-0.24 [-3.54, 3.06], 0.887	-0.02 [-0.29, 0.25]
Week 12	100	9.27 (10.18)	16.167.63 (1.21) (10.59)	1099.13	(9.55)	14.285.83 (1.15) (9.72)	1.80 [-1.48, 5.09], 0.281	0.15 [-0.12, 0.42]
Week 24	948.91	(9.85)	17.908.99 (1.23) (13.12)	1099.45	(9.72)	19.50 10.71 (11.90) (1.15)	-1.72 [-5.03, 1.60], 0.309	-0.14 [-0.42, 0.13]
Week 36	91	9.02 (10.30)	20.77 11.58 (14.32) (1.24)	1029.05	(9.34)	19.66 10.69 (11.96) (1.17)	0.89 [-2.47, 4.25], 0.603	0.07 [-0.21, 0.36]
Week 48	848.28	(9.85)	19.22 11.00 (14.40) (1.27)	958.20	(9.09)	20.20 11.19 (14.50) (1.20)	-0.20 [-3.62, 3.23], 0.910	-0.02 [-0.31, 0.28]
Week 60	78	8.68 (10.58)	20.61 11.76 (15.37) (1.30)	818.93	(9.76)	22.52 13.39 (13.47) (1.25)	-1.63 [-5.16, 1.91], 0.367	-0.14 [-0.45, 0.17]
Week 72	73	8.20 (10.15)	20.39 11.90 (17.39) (1.32)	728.95	(9.67)	21.14 12.28 (14.55) (1.29)	-0.38 [-4.01, 3.25], 0.836	-0.03 [-0.36, 0.29]
Week 84	67	8.11 (10.29)	19.20 11.33 (14.80) (1.35)	618.21	(9.16)	21.53 12.16 (13.22) (1.36)	-0.83 [-4.59, 2.94], 0.667	-0.08 [-0.42, 0.27]
Week 96	62	7.74 (10.39)	20.54 11.77 (17.59) (1.39)	608.38	(9.16)	21.06 12.00 (13.75) (1.37)	-0.23 [-4.05, 3.58], 0.905	-0.02 [-0.38, 0.33]
Week 108	53	7.46 (10.72)	19.95 11.03 (18.06) (1.45)	449.60	(9.91)	21.44 11.36 (15.77) (1.51)	-0.33 [-4.45, 3.79], 0.875	-0.03 [-0.43, 0.37]
Week 120	457.28	(9.16)	18.09 10.54 (14.68) (1.53)	27	10.32 (10.87)	22.41 12.16 (17.72) (1.82)	-1.62 [-6.31, 3.06], 0.497	-0.16 [-0.64, 0.31]
Week 132	397.41	(9.98)	20.06 12.38 (18.17) (1.61)	25	9.78 (10.55)	19.87 10.05 (19.51) (1.87)	2.33 [-2.51, 7.17], 0.346	0.24 [-0.27, 0.74]
Week 144	37	6.91 (10.18)	19.64 11.53 (14.97) (1.64)	166.25	(8.08)	12.648.48 (2.25) (9.62)	3.05 [-2.37, 8.47], 0.270	0.32 [-0.26, 0.91]
Week 156	29	7.28 (11.02)	18.35 10.15 (16.89) (1.79)	133.85	(5.73)	10.006.78 (2.52) (8.28)	3.36 [-2.62, 9.35], 0.271	0.36 [-0.30, 1.02]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:19

TABLE 5.1.3.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Hormonal treatment-related symptoms - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.1729
Geographic Region	0.1406
Volume of Disease	0.5552

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:19

TABLE 5.1.4.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	10 (4.7%)	203 (95.3%)	27.18 (2.61)	NE [22.08; NE]	0.51 [0.19; 1.37]	0.1741	0.1603
Docetaxel + NSAA + ADT	149	7 (4.7%)	142 (95.3%)	16.49 (2.84)	24.67 [5.52; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	7 (7.3%)	89 (92.7%)	20.36 (5.01)	35.91 [2.73; NE]	2.57 [0.31; 21.19]	0.3635	0.1603
Docetaxel + NSAA + ADT	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)	0.95 (NE)	NE [0.95; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	1 (1.6%)	60 (98.4%)	1.15 (NE)	NE [1.15; NE]	0.16 [0.02; 1.61]	0.0782	0.0895
Docetaxel + NSAA + ADT	48	3 (6.3%)	45 (93.8%)	5.06 (0.83)	5.78 [2.73; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	2 (4.7%)	41 (95.3%)	6.55 (2.19)	8.34 [1.18; 8.34]	0.00 [0.00; NE]	0.0455	0.0895
Docetaxel + NSAA + ADT	24	1 (4.2%)	23 (95.8%)	1.05 (NE)	1.05 [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	14 (6.8%)	191 (93.2%)	25.06 (2.66)	35.91 [13.90; NE]	1.38 [0.45; 4.26]	0.5758	0.0895
Docetaxel + NSAA + ADT	99	4 (4.0%)	95 (96.0%)	20.13 (2.71)	NE [5.52; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	9 (4.6%)	186 (95.4%)	28.14 (2.70)	35.91 [35.91; NE]	1.14 [0.14; 9.27]	0.9040	0.8331
Docetaxel + NSAA + ADT	45	1 (2.2%)	44 (97.8%)	24.67 (NE)	NE [24.67; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	8 (7.0%)	106 (93.0%)	13.89 (2.56)	22.08 [2.79; NE]	1.11 [0.40; 3.10]	0.8390	0.8331
Docetaxel + NSAA + ADT	126	7 (5.6%)	119 (94.4%)	4.77 (0.53)	NE [2.73; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (11.33).
(a) Number of subjects in the mITT population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:20

TABLE 5.1.4.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: Mean (SD) LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	31	19.35 (22.40)	NE (NE) -4.81 (3.82)	16	8.33 (14.91)	NE (NE) -0.07 (5.55)	-4.74 [-18.37, 8.90], 0.487	-0.21 [-0.81, 0.40]
Day 29	19	17.20 (20.85)	19.30 -3.70 (5.01)	8	9.52 (15.63)	25.00 6.26 (7.49) (34.50)	-9.96 [-27.83, 7.91], 0.272	-0.45 [-1.28, 0.39]
Week 12	22	18.75 (22.30)	13.64 -7.70 (4.81)	12	7.02 (13.96)	11.11 -5.96 (16.41) (6.77)	-1.73 [-18.26, 14.79], 0.835	-0.07 [-0.78, 0.63]
Week 24	21	18.28 (22.51)	15.87 -5.73 (4.88)	11	7.41 (14.26)	24.24 9.41 (6.90) (30.15)	-15.13 [-32.07, 1.81], 0.079	-0.64 [-1.38, 0.11]
Week 36	16	17.24 (21.12)	27.08 0.92 (5.25) (32.70)	7	7.41 (14.26)	23.81 3.73 (7.80) (25.20)	-2.81 [-21.47, 15.84], 0.766	-0.13 [-1.02, 0.76]
Week 48	16	16.67 (21.60)	20.83 -2.88 (5.25) (34.16)	8	7.84 (14.57)	12.50 -4.35 (17.25) (7.55)	1.47 [-16.81, 19.75], 0.874	0.07 [-0.78, 0.91]
Week 60	19	14.94 (19.08)	12.28 -5.69 (5.02) (22.80)	8	8.89 (15.26)	12.50 -3.15 (17.25) (7.50)	-2.54 [-20.44, 15.36], 0.779	-0.11 [-0.94, 0.71]
Week 72	14	14.67 (19.44)	23.81 -4.69 (5.46) (37.96)	7	8.33 (15.08)	9.52 (16.27) -5.35 (7.83)	0.66 [-18.26, 19.59], 0.945	0.03 [-0.88, 0.94]
Week 84	17	15.28 (19.61)	13.73 -10.58 (5.17) (33.46)	7	10.26 (16.01)	14.29 -3.79 (17.82) (7.78)	-6.79 [-25.26, 11.68], 0.468	-0.31 [-1.20, 0.57]
Week 96	17	14.49 (19.66)	21.57 -3.21 (5.17) (33.21)	5	9.09 (15.57)	20.00 2.58 (8.62) (29.81)	-5.79 [-25.63, 14.06], 0.565	-0.28 [-1.28, 0.72]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:20

TABLE 5.1.4.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	10	16.67 (28.33)	NE (NE) 16.48 (10.24)	3	11.11 (19.25)	NE (NE)	-7.72 (19.02)	24.20 [-26.84, 75.23], 0.298	0.57 [-0.74, 1.88]
Day 29	8	11.76 (23.40)	20.83 (30.54) 7.43 (12.62)	3	6.67 (14.91)	11.11 (19.25)	-3.73 (19.53)	11.16 [-39.89, 62.22], 0.643	0.27 [-1.07, 1.60]
Week 12	7	8.89 (19.79)	38.10 (40.50) 25.53 (13.38)	2	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-11.70 (26.64)	37.23 [-26.52, 100.98], 0.231	0.82 [-0.80, 2.43]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:20

TABLE 5.1.4.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	6	16.67 (18.26)	NE (NE)	-0.63 (5.35)	4	8.33 (16.67)	NE (NE)	3.08 (7.38)	-3.71 [-26.42, 19.00], 0.699	-0.19 [-1.45, 1.08]
Day 29	4	14.81 (17.57)	25.00 (16.67)	8.69 (8.19)	2	16.67 (23.57)	16.67 (23.57)	1.30 (11.95)	7.39 [-24.64, 39.43], 0.618	0.31 [-1.39, 2.02]
Week 12	6	14.81 (17.57)	5.56 (13.61)	-9.95 (6.08)	4	6.67 (14.91)	16.67 (19.25)	4.86 (7.63)	-14.81 [-36.84, 7.21], 0.165	-0.77 [-2.08, 0.54]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:21

TABLE 5.1.4.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	4	16.67 (33.33)	NE (NE) 12.50 (16.67)	1	0.00 (NE)	NE (NE)	29.17 (34.69)	-16.67 [-182.3, 148.94], 0.707	-0.16 [-2.35, 2.03]
Day 29	3	13.33 (29.81)	44.44 (38.49) 25.00 (16.67)	1	0.00 (0.00)	33.33 (NE)	25.00 (34.69)	-0.00 [-165.6, 165.61], 1.000	0.00 [-2.26, 2.26]
Week 12	3	13.33 (29.81)	33.33 (33.33) 0.00 (16.67)	1	0.00 (0.00)	33.33 (NE)	33.33 (34.69)	-33.33 [-198.9, 132.28], 0.478	-0.26 [-2.53, 2.01]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:21

TABLE 5.1.4.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	31	18.28 (24.10)	NE (NE) 0.05 (4.32)	15	8.89 (15.26)	NE (NE) -7.69 (6.42)	7.73 [-7.91, 23.37], 0.324	0.30 [-0.32, 0.92]
Day 29	20	15.69 (22.07)	15.00 -5.09 (5.40)	8	8.89 (15.26)	20.83 4.29 (8.24) (35.36)	-9.37 [-28.94, 10.19], 0.344	-0.38 [-1.21, 0.44]
Week 12	20	16.16 (22.24)	21.67 2.84 (5.38) (34.67)	9	6.67 (13.80)	3.70 (11.11) -14.58 (8.07)	17.42 [-1.82, 36.66], 0.075	0.69 [-0.11, 1.50]
Week 24	21	17.17 (23.75)	14.29 -3.97 (5.35) (30.86)	10	8.33 (14.91)	10.00 -7.16 (16.10) (7.86)	3.19 [-15.92, 22.29], 0.741	0.12 [-0.63, 0.88]
Week 36	15	16.13 (22.56)	26.67 2.08 (5.78) (36.08)	5	7.84 (14.57)	13.33 -6.62 (18.26) (9.39)	8.69 [-13.13, 30.52], 0.432	0.39 [-0.63, 1.41]
Week 48	19	14.94 (22.86)	17.54 0.71 (5.45) (32.14)	7	8.33 (14.91)	4.76 (12.60) -12.55 (8.64)	13.25 [-7.01, 33.52], 0.198	0.55 [-0.33, 1.43]
Week 60	21	14.44 (20.87)	17.46 2.49 (5.35) (29.10)	8	9.52 (15.63)	8.33 (15.43) -7.62 (8.24)	10.12 [-9.38, 29.62], 0.306	0.41 [-0.41, 1.23]
Week 72	15	13.58 (21.20)	28.89 3.25 (5.80) (39.57)	6	9.09 (15.57)	5.56 (13.61) -8.70 (8.95)	11.95 [-9.17, 33.07], 0.265	0.51 [-0.45, 1.47]
Week 84	16	13.58 (21.20)	16.67 -2.39 (5.72) (34.43)	7	11.11 (16.41)	9.52 (16.27) -7.51 (8.52)	5.11 [-15.18, 25.40], 0.619	0.22 [-0.67, 1.11]
Week 96	19	14.10 (21.44)	21.05 0.51 (5.45) (33.72)	6	9.09 (15.57)	5.56 (13.61) -8.74 (8.96)	9.25 [-11.55, 30.05], 0.380	0.39 [-0.53, 1.32]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:21

TABLE 5.1.4.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	28	17.86 (23.10)	NE (NE)	-6.19 (2.65)	4	16.67 (19.25)	NE (NE)	-8.05 (7.00)	1.86 [-13.56, 17.28], 0.805	0.12 [-0.92, 1.17]
Day 29	18	16.67 (22.40)	14.81 (23.49)	-5.07 (4.22)	3	13.33 (18.26)	11.11 (19.25)	-7.16 (10.43)	2.09 [-20.21, 24.38], 0.853	0.11 [-1.11, 1.33]
Week 12	19	15.56 (20.96)	12.28 (22.80)	-5.86 (4.08)	4	11.11 (17.21)	0.00 (0.00)	-17.65 (9.13)	11.78 [-8.13, 31.70], 0.242	0.61 [-0.48, 1.71]
Week 24	18	15.62 (22.38)	7.41 (14.26)	-11.43 (4.21)	3	16.67 (19.25)	11.11 (19.25)	-7.52 (10.43)	-3.92 [-26.22, 18.38], 0.728	-0.21 [-1.43, 1.02]
Week 36	14	14.44 (20.87)	19.05 (21.54)	0.44 (4.74)	2	16.67 (19.25)	16.67 (23.57)	-4.38 (12.29)	4.82 [-21.25, 30.89], 0.714	0.26 [-1.23, 1.74]
Week 48	16	14.67 (21.69)	8.33 (14.91)	-8.01 (4.40)	2	22.22 (19.25)	16.67 (23.57)	-4.27 (12.28)	-3.74 [-29.62, 22.14], 0.775	-0.20 [-1.67, 1.27]
Week 60	19	15.48 (21.24)	10.53 (15.92)	-7.20 (4.11)	3	22.22 (19.25)	11.11 (19.25)	-7.34 (10.43)	0.14 [-22.21, 22.50], 0.990	0.01 [-1.21, 1.23]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:21

TABLE 5.1.4.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	14	19.05 (25.20)	NE (NE)	13.96 (7.29)	14	7.14 (14.19)	NE (NE)	4.57 (7.22)	9.39 [-12.57, 31.35], 0.380	0.31 [-0.44, 1.05]
Day 29	9	12.50 (20.64)	29.63 (35.14)	10.82 (9.74)	8	7.14 (14.19)	25.00 (34.50)	11.57 (10.00)	-0.75 [-28.95, 27.45], 0.958	-0.02 [-0.98, 0.93]
Week 12	10	15.69 (23.91)	33.33 (41.57)	14.81 (9.38)	10	3.92 (11.07)	13.33 (17.21)	-0.95 (9.47)	15.76 [-11.49, 43.00], 0.251	0.49 [-0.40, 1.37]
Week 24	10	17.78 (24.77)	26.67 (40.98)	11.21 (9.39)	10	5.56 (12.78)	23.33 (31.62)	13.22 (9.44)	-2.01 [-29.17, 25.16], 0.883	-0.06 [-0.94, 0.81]
Week 36	7	17.78 (24.77)	42.86 (41.79)	14.20 (10.68)	5	5.56 (12.78)	26.67 (27.89)	7.77 (11.83)	6.43 [-25.48, 38.34], 0.689	0.21 [-0.94, 1.36]
Week 48	8	16.67 (25.32)	33.33 (43.64)	16.50 (10.13)	7	5.56 (12.78)	9.52 (16.27)	-2.15 (10.55)	18.66 [-10.93, 48.24], 0.212	0.60 [-0.43, 1.64]
Week 60	8	13.33 (21.08)	29.17 (41.55)	16.23 (10.10)	7	6.67 (13.80)	9.52 (16.27)	-2.04 (10.47)	18.27 [-11.09, 47.63], 0.218	0.59 [-0.44, 1.63]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:21

TABLE 5.1.4.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.0923
Geographic Region	0.1987
Volume of Disease	0.4186

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:22

Anhang 4-U: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „EQ-5D VAS“ – Studie ENZAMET

TABLE 5.2.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - EQ-5D VAS (Threshold of 7 Points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N)(a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	116 (54.5%)	97 (45.5%)	22.18 (1.51)	13.67 [8.38; 22.14]	0.82 [0.62; 1.09]	0.1786	0.6546
Docetaxel + NSAA + ADT	149	86 (57.7%)	63 (42.3%)	16.32 (1.36)	8.31 [5.62; 16.59]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	65 (67.7%)	31 (32.3%)	12.32 (1.32)	5.82 [2.83; 11.24]	0.97 [0.55; 1.71]	0.9097	0.6546
Docetaxel + NSAA + ADT	22	15 (68.2%)	7 (31.8%)	8.07 (1.55)	5.57 [1.02; 16.66]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	34 (55.7%)	27 (44.3%)	13.34 (1.66)	8.44 [2.83; 21.09]	1.08 [0.64; 1.81]	0.7770	0.2619
Docetaxel + NSAA + ADT	48	26 (54.2%)	22 (45.8%)	12.46 (1.45)	9.07 [3.29; 22.37]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	29 (67.4%)	14 (32.6%)	14.57 (2.67)	5.82 [2.99; 9.92]	1.34 [0.70; 2.55]	0.3728	0.2619
Docetaxel + NSAA + ADT	24	14 (58.3%)	10 (41.7%)	18.13 (3.51)	8.41 [3.09; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	118 (57.6%)	87 (42.4%)	21.50 (1.50)	13.90 [8.31; 19.09]	0.79 [0.58; 1.09]	0.1522	0.2619
Docetaxel + NSAA + ADT	99	61 (61.6%)	38 (38.4%)	14.93 (1.58)	5.82 [5.55; 11.07]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	113 (57.9%)	82 (42.1%)	20.73 (1.54)	11.07 [8.15; 16.66]	0.88 [0.57; 1.34]	0.5450	0.7558
Docetaxel + NSAA + ADT	45	27 (60.0%)	18 (40.0%)	11.70 (1.43)	8.41 [5.49; 16.59]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	68 (59.6%)	46 (40.4%)	19.38 (2.00)	8.44 [5.59; 15.90]	0.96 [0.69; 1.35]	0.8223	0.7558
Docetaxel + NSAA + ADT	126	74 (58.7%)	52 (41.3%)	16.11 (1.49)	6.01 [5.55; 16.66]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 7 points.
(a) Number of subjects in the mITT population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:26

TABLE 5.2.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EQ-5D VAS (Threshold of 10 Points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	114 (53.5%)	99 (46.5%)	22.64 (1.51)	13.83 [8.41; 22.21]	0.87 [0.65; 1.17]	0.3651	0.9495
Docetaxel + NSAA + ADT	149	81 (54.4%)	68 (45.6%)	17.49 (1.39)	8.77 [5.68; 19.12]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	63 (65.6%)	33 (34.4%)	13.16 (1.34)	8.18 [2.92; 14.78]	0.91 [0.52; 1.62]	0.7555	0.9495
Docetaxel + NSAA + ADT	22	15 (68.2%)	7 (31.8%)	8.92 (1.81)	5.57 [1.02; 19.45]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	34 (55.7%)	27 (44.3%)	13.34 (1.66)	8.44 [2.83; 21.09]	1.14 [0.68; 1.93]	0.6202	0.3330
Docetaxel + NSAA + ADT	48	25 (52.1%)	23 (47.9%)	12.49 (1.45)	9.59 [3.29; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	29 (67.4%)	14 (32.6%)	14.79 (2.65)	8.18 [5.45; 10.87]	1.30 [0.68; 2.47]	0.4220	0.3330
Docetaxel + NSAA + ADT	24	14 (58.3%)	10 (41.7%)	18.13 (3.51)	8.41 [3.09; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	114 (55.6%)	91 (44.4%)	22.49 (1.51)	14.85 [8.38; 22.14]	0.83 [0.60; 1.15]	0.2538	0.3330
Docetaxel + NSAA + ADT	99	57 (57.6%)	42 (42.4%)	16.22 (1.64)	8.31 [5.59; 16.82]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	112 (57.4%)	83 (42.6%)	21.13 (1.54)	11.33 [8.31; 17.48]	1.07 [0.68; 1.68]	0.7744	0.5597
Docetaxel + NSAA + ADT	45	23 (51.1%)	22 (48.9%)	13.11 (1.48)	16.56 [5.52; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	65 (57.0%)	49 (43.0%)	20.69 (2.05)	10.87 [5.72; 24.87]	0.92 [0.65; 1.29]	0.6117	0.5597
Docetaxel + NSAA + ADT	126	73 (57.9%)	53 (42.1%)	16.40 (1.50)	7.10 [5.55; 16.66]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of subjects in the mITT population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:27

TABLE 5.2.3.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	188	81.56 (15.28)	NE (NE)	-1.79 (0.78)	136	81.52 (13.32)	NE (NE)	-1.79 (0.95)	0.00 [-2.42, 2.43], 0.998	0.00 [-0.22, 0.22]
Day 29	178	82.27 (14.83)	81.93 (14.23)	-0.46 (0.95)	118	81.18 (13.58)	80.83 (16.32)	-1.16 (1.14)	0.69 [-2.22, 3.61], 0.640	0.06 [-0.18, 0.29]
Week 12	181	81.38 (15.45)	81.03 (14.08)	-1.07 (0.95)	127	82.69 (12.11)	80.66 (14.28)	-2.88 (1.13)	1.82 [-1.07, 4.71], 0.217	0.14 [-0.08, 0.37]
Week 24	170	81.94 (14.72)	80.15 (15.47)	-2.16 (0.96)	120	82.01 (13.27)	77.34 (16.63)	-5.34 (1.14)	3.18 [0.25, 6.10], 0.033	0.25 [0.02, 0.49]
Week 36	166	83.00 (13.33)	80.80 (15.29)	-2.18 (0.97)	114	82.30 (12.74)	79.93 (14.76)	-3.34 (1.16)	1.17 [-1.79, 4.12], 0.439	0.09 [-0.14, 0.33]
Week 48	154	83.59 (13.25)	81.60 (14.60)	-2.21 (0.99)	104	82.29 (13.08)	80.16 (16.40)	-2.92 (1.18)	0.71 [-2.31, 3.73], 0.645	0.06 [-0.19, 0.31]
Week 60	153	83.10 (13.99)	81.43 (14.81)	-1.72 (0.99)	95	81.53 (13.82)	81.12 (15.97)	-1.44 (1.21)	-0.27 [-3.34, 2.79], 0.860	-0.02 [-0.28, 0.23]
Week 72	144	84.25 (12.80)	82.38 (14.72)	-1.49 (1.00)	81	83.31 (12.14)	81.72 (15.97)	-1.87 (1.26)	0.37 [-2.78, 3.52], 0.817	0.03 [-0.24, 0.30]
Week 84	142	84.15 (13.29)	81.98 (14.88)	-2.46 (1.01)	73	83.44 (12.96)	80.71 (17.18)	-3.02 (1.29)	0.56 [-2.66, 3.77], 0.734	0.05 [-0.23, 0.33]
Week 96	132	84.31 (13.41)	82.31 (13.90)	-2.03 (1.02)	70	83.49 (11.69)	80.77 (16.81)	-2.31 (1.31)	0.28 [-2.97, 3.54], 0.864	0.03 [-0.26, 0.31]
Week 108	108	83.84 (13.71)	81.79 (14.89)	-2.12 (1.08)	56	84.57 (12.03)	82.39 (15.21)	-2.05 (1.40)	-0.07 [-3.53, 3.38], 0.966	-0.01 [-0.33, 0.32]
Week 120	99	84.01 (12.95)	81.44 (15.29)	-2.58 (1.10)	38	81.76 (13.24)	83.74 (16.07)	-0.15 (1.59)	-2.44 [-6.23, 1.36], 0.208	-0.24 [-0.61, 0.14]
Week 132	88	82.78 (14.01)	82.11 (14.74)	-1.20 (1.14)	34	82.12 (11.91)	86.00 (13.78)	1.53 (1.65)	-2.73 [-6.66, 1.19], 0.172	-0.27 [-0.67, 0.12]
Week 144	71	81.56 (14.69)	79.92 (15.40)	-2.10 (1.22)	23	84.48 (12.63)	89.22 (9.82)	3.48 (1.91)	-5.57 [-10.02, -1.13], 0.014	-0.59 [-1.06, -0.11]
Week 156	65	84.74 (10.79)	82.80 (13.40)	-1.29 (1.26)	17	86.94 (9.60)	84.59 (8.56)	-3.66 (2.18)	2.37 [-2.52, 7.26], 0.342	0.26 [-0.28, 0.79]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:27

TABLE 5.2.3.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	87	81.11 (15.70)	NE (NE)	-5.13 (1.27)	20	83.00 (18.81)	NE (NE)	-2.67 (2.64)	-2.46 [-8.28, 3.35], 0.403	-0.20 [-0.69, 0.28]
Day 29	83	82.07 (13.44)	79.99 (14.99)	-2.20 (1.59)	19	82.89 (19.32)	79.47 (17.03)	-2.19 (3.33)	-0.02 [-7.28, 7.25], 0.997	0.00 [-0.50, 0.50]
Week 12	76	80.81 (16.03)	77.67 (16.41)	-3.50 (1.63)	19	86.32 (11.88)	78.84 (15.63)	-4.45 (3.34)	0.95 [-6.38, 8.27], 0.800	0.06 [-0.44, 0.57]
Week 24	80	81.03 (15.81)	78.14 (18.11)	-3.96 (1.61)	19	82.37 (19.10)	73.68 (22.16)	-9.28 (3.33)	5.32 [-1.96, 12.61], 0.151	0.36 [-0.14, 0.87]
Week 36	80	81.46 (15.86)	77.69 (15.06)	-4.31 (1.61)	17	83.82 (18.42)	83.47 (15.06)	-2.06 (3.43)	-2.25 [-9.71, 5.21], 0.553	-0.16 [-0.68, 0.37]
Week 48	73	80.91 (16.32)	77.74 (16.00)	-4.61 (1.65)	18	81.94 (19.56)	83.94 (11.77)	0.47 (3.37)	-5.09 [-12.49, 2.32], 0.177	-0.35 [-0.87, 0.17]
Week 60	67	80.68 (16.48)	76.93 (15.34)	-5.50 (1.69)	14	82.50 (21.55)	82.43 (19.21)	-2.82 (3.61)	-2.68 [-10.53, 5.17], 0.502	-0.19 [-0.77, 0.38]
Week 72	70	80.83 (16.64)	74.63 (15.67)	-7.50 (1.67)	14	82.33 (20.78)	82.43 (15.90)	-1.20 (3.61)	-6.30 [-14.14, 1.53], 0.115	-0.46 [-1.04, 0.12]
Week 84	67	81.01 (16.58)	76.31 (15.64)	-6.06 (1.69)	13	81.92 (22.50)	81.15 (14.87)	-0.48 (3.69)	-5.58 [-13.56, 2.40], 0.170	-0.41 [-1.01, 0.19]
Week 96	65	81.58 (16.58)	73.71 (18.50)	-8.51 (1.70)	13	81.54 (22.30)	79.38 (17.70)	-2.00 (3.69)	-6.51 [-14.50, 1.49], 0.110	-0.48 [-1.08, 0.12]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:27

TABLE 5.2.3.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	53	83.09 (13.65)	NE (NE)	-3.23 (1.28)	44	79.80 (14.91)	NE (NE)	-1.92 (1.47)	-1.31 [-5.17, 2.56], 0.504	-0.13 [-0.53, 0.27]
Day 29	51	83.16 (13.90)	81.80 (13.43)	-1.46 (1.68)	38	78.71 (15.50)	81.55 (13.69)	0.21 (1.94)	-1.68 [-6.72, 3.37], 0.513	-0.14 [-0.56, 0.28]
Week 12	49	82.98 (14.02)	79.69 (15.29)	-3.21 (1.70)	41	81.49 (13.52)	78.41 (15.94)	-4.17 (1.88)	0.96 [-4.02, 5.95], 0.704	0.08 [-0.34, 0.49]
Week 24	47	83.70 (12.69)	80.60 (13.64)	-3.41 (1.72)	41	79.90 (15.27)	77.02 (14.06)	-4.69 (1.90)	1.28 [-3.77, 6.33], 0.618	0.11 [-0.31, 0.52]
Week 36	47	83.91 (12.18)	81.04 (13.73)	-2.82 (1.73)	36	81.69 (13.36)	80.78 (11.87)	-2.62 (1.96)	-0.20 [-5.34, 4.95], 0.940	-0.02 [-0.45, 0.42]
Week 48	43	86.49 (10.37)	80.60 (14.81)	-4.31 (1.79)	30	81.20 (15.52)	78.90 (13.90)	-3.36 (2.08)	-0.95 [-6.39, 4.49], 0.731	-0.08 [-0.55, 0.39]
Week 60	40	85.85 (11.41)	83.03 (13.18)	-2.42 (1.82)	27	79.67 (15.75)	81.89 (13.91)	0.25 (2.17)	-2.67 [-8.30, 2.95], 0.350	-0.23 [-0.72, 0.26]
Week 72	43	85.91 (11.13)	81.65 (13.46)	-3.44 (1.79)	22	84.14 (12.01)	82.64 (10.78)	-1.24 (2.30)	-2.21 [-7.93, 3.52], 0.449	-0.20 [-0.71, 0.32]
Week 84	41	85.93 (11.21)	79.20 (15.54)	-5.98 (1.81)	21	81.71 (13.45)	81.86 (11.73)	-0.48 (2.35)	-5.50 [-11.35, 0.35], 0.065	-0.49 [-1.02, 0.04]
Week 96	38	86.95 (10.67)	83.61 (12.93)	-2.49 (1.89)	18	84.50 (8.71)	79.67 (15.00)	-3.52 (2.47)	1.03 [-5.06, 7.11], 0.740	0.09 [-0.47, 0.65]
Week 108	34	87.03 (10.79)	81.71 (16.26)	-2.70 (1.96)	13	85.85 (8.35)	84.08 (10.62)	0.43 (2.81)	-3.13 [-9.78, 3.51], 0.355	-0.30 [-0.94, 0.35]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:27

TABLE 5.2.3.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	39	81.67 (14.35)	NE (NE)	-6.26 (1.85)	23	80.43 (15.81)	NE (NE)	-1.78 (2.42)	-4.47 [-10.55, 1.61], 0.146	-0.37 [-0.89, 0.15]
Day 29	38	81.45 (14.48)	79.03 (14.47)	-2.85 (2.21)	17	78.68 (16.74)	80.76 (15.70)	1.75 (3.09)	-4.60 [-12.09, 2.90], 0.227	-0.35 [-0.92, 0.23]
Week 12	37	81.71 (14.54)	80.43 (12.56)	-2.12 (2.23)	22	82.27 (13.43)	78.18 (18.23)	-3.67 (2.90)	1.55 [-5.69, 8.80], 0.672	0.11 [-0.42, 0.64]
Week 24	35	81.14 (15.01)	77.57 (15.07)	-5.54 (2.26)	18	81.00 (13.44)	73.33 (20.58)	-9.12 (3.04)	3.58 [-3.91, 11.07], 0.346	0.27 [-0.30, 0.84]
Week 36	34	81.47 (15.11)	73.97 (16.13)	-8.80 (2.28)	20	81.00 (13.44)	78.75 (18.56)	-3.23 (2.97)	-5.57 [-12.97, 1.83], 0.139	-0.41 [-0.97, 0.15]
Week 48	30	82.10 (14.54)	76.53 (14.79)	-7.33 (2.34)	20	81.75 (13.79)	80.70 (18.88)	-1.28 (2.97)	-6.05 [-13.53, 1.43], 0.112	-0.45 [-1.02, 0.12]
Week 60	29	82.76 (15.16)	77.31 (15.49)	-6.59 (2.36)	14	82.86 (15.65)	82.21 (20.51)	-0.53 (3.24)	-6.06 [-13.98, 1.86], 0.133	-0.48 [-1.12, 0.17]
Week 72	28	84.11 (14.67)	80.00 (12.17)	-5.50 (2.39)	16	84.38 (13.40)	81.69 (18.96)	-1.22 (3.14)	-4.29 [-12.07, 3.49], 0.278	-0.33 [-0.95, 0.29]
Week 84	27	84.26 (13.86)	78.52 (12.77)	-6.20 (2.41)	13	84.23 (16.18)	82.62 (20.87)	1.95 (3.31)	-8.15 [-16.22, -0.08], 0.048	-0.65 [-1.33, 0.02]
Week 96	26	84.23 (14.27)	74.19 (14.63)	-11.37 (2.44)	13	83.21 (15.52)	79.38 (20.93)	-0.71 (3.31)	-10.66 [-18.76, -2.55], 0.010	-0.86 [-1.55, -0.17]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:28

TABLE 5.2.3.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	80.89 (16.09)	NE (NE)	-2.19 (0.88)	89	82.99 (13.20)	NE (NE)	-2.39 (1.29)	0.20 [-2.87, 3.27], 0.898	0.02 [-0.24, 0.27]
Day 29	172	82.09 (14.56)	81.67 (14.81)	-0.36 (1.06)	82	83.30 (13.17)	80.20 (17.74)	-2.56 (1.52)	2.20 [-1.44, 5.85], 0.236	0.16 [-0.10, 0.42]
Week 12	171	80.58 (16.28)	80.05 (15.26)	-1.36 (1.06)	83	84.23 (11.00)	82.01 (12.36)	-1.99 (1.52)	0.63 [-3.03, 4.28], 0.736	0.04 [-0.22, 0.31]
Week 24	168	81.19 (15.68)	79.61 (17.33)	-1.77 (1.06)	80	83.41 (13.66)	77.54 (18.35)	-6.03 (1.53)	4.26 [0.58, 7.93], 0.023	0.31 [0.04, 0.58]
Week 36	165	82.31 (14.57)	80.63 (15.31)	-1.50 (1.07)	75	83.28 (13.76)	80.64 (15.10)	-3.44 (1.56)	1.94 [-1.77, 5.65], 0.304	0.14 [-0.13, 0.42]
Week 48	154	81.80 (15.12)	81.04 (15.27)	-1.58 (1.08)	72	82.79 (13.76)	81.49 (15.81)	-2.31 (1.57)	0.73 [-3.02, 4.48], 0.703	0.05 [-0.23, 0.33]
Week 60	151	81.36 (15.45)	79.80 (15.44)	-2.24 (1.09)	68	82.19 (14.56)	80.85 (16.51)	-2.58 (1.59)	0.35 [-3.44, 4.14], 0.857	0.03 [-0.26, 0.31]
Week 72	143	82.12 (14.89)	79.27 (16.56)	-2.80 (1.10)	57	82.45 (14.54)	81.54 (16.81)	-2.05 (1.66)	-0.75 [-4.67, 3.16], 0.707	-0.06 [-0.37, 0.25]
Week 84	141	82.09 (15.38)	80.76 (15.76)	-2.28 (1.11)	52	83.56 (14.93)	79.88 (17.61)	-4.33 (1.70)	2.05 [-1.93, 6.03], 0.313	0.16 [-0.16, 0.48]
Week 96	133	82.24 (15.45)	79.32 (16.86)	-3.23 (1.12)	52	82.73 (14.76)	81.15 (16.65)	-2.16 (1.70)	-1.06 [-5.06, 2.93], 0.601	-0.09 [-0.41, 0.24]
Week 108	110	81.23 (15.71)	77.54 (18.71)	-4.34 (1.17)	43	82.56 (15.67)	80.30 (17.29)	-3.69 (1.79)	-0.65 [-4.84, 3.55], 0.763	-0.05 [-0.41, 0.30]
Week 120	102	80.13 (16.26)	78.13 (17.30)	-2.91 (1.20)	30	80.67 (16.23)	84.00 (14.35)	-0.08 (1.99)	-2.84 [-7.40, 1.73], 0.223	-0.25 [-0.66, 0.16]
Week 132	85	80.19 (16.20)	79.51 (16.80)	-2.13 (1.26)	25	78.80 (17.09)	82.68 (19.16)	0.81 (2.12)	-2.95 [-7.77, 1.88], 0.231	-0.27 [-0.72, 0.18]
Week 144	74	78.53 (17.68)	77.11 (17.96)	-2.63 (1.32)	17	86.65 (7.78)	89.82 (5.64)	1.89 (2.44)	-4.51 [-9.99, 0.97], 0.107	-0.43 [-0.96, 0.10]
Week 156	67	82.31 (15.62)	81.09 (15.26)	-1.51 (1.35)	13	88.69 (7.57)	83.69 (10.81)	-4.90 (2.73)	3.39 [-2.57, 9.35], 0.265	0.33 [-0.26, 0.93]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:28

TABLE 5.2.3.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	171	81.93 (15.59)	NE (NE)	-3.26 (0.80)	39	86.18 (9.19)	NE (NE)	-1.66 (1.71)	-1.60 [-5.34, 2.14], 0.399	-0.15 [-0.50, 0.20]
Day 29	162	82.67 (14.46)	81.86 (14.34)	-0.97 (0.99)	35	86.89 (9.14)	81.49 (16.85)	-4.08 (2.10)	3.11 [-1.45, 7.68], 0.181	0.25 [-0.12, 0.61]
Week 12	159	81.72 (15.82)	80.78 (14.55)	-1.81 (0.99)	37	86.51 (9.25)	84.76 (12.30)	-0.84 (2.08)	-0.97 [-5.51, 3.56], 0.673	-0.08 [-0.43, 0.28]
Week 24	157	82.17 (15.06)	79.76 (16.61)	-2.80 (1.00)	31	86.39 (9.60)	79.19 (15.60)	-6.57 (2.17)	3.77 [-0.92, 8.47], 0.115	0.31 [-0.08, 0.69]
Week 36	156	82.88 (14.54)	79.98 (15.80)	-3.27 (1.00)	31	86.32 (9.89)	83.23 (12.77)	-3.75 (2.17)	0.48 [-4.23, 5.18], 0.842	0.04 [-0.35, 0.42]
Week 48	144	83.43 (14.46)	81.73 (13.77)	-2.53 (1.01)	29	86.17 (9.97)	85.59 (13.62)	-0.97 (2.21)	-1.56 [-6.33, 3.22], 0.523	-0.13 [-0.53, 0.27]
Week 60	143	83.09 (15.33)	80.75 (14.81)	-3.26 (1.02)	29	85.83 (10.00)	86.10 (10.21)	-0.09 (2.21)	-3.17 [-7.95, 1.61], 0.193	-0.26 [-0.66, 0.14]
Week 72	144	83.66 (14.49)	80.74 (14.59)	-3.43 (1.01)	24	86.42 (9.29)	82.67 (14.83)	-4.31 (2.32)	0.88 [-4.09, 5.85], 0.727	0.08 [-0.36, 0.51]
Week 84	144	83.47 (14.85)	80.75 (14.82)	-3.85 (1.01)	25	87.48 (9.00)	86.36 (10.71)	-1.02 (2.29)	-2.82 [-7.76, 2.11], 0.261	-0.24 [-0.67, 0.18]
Week 96	136	83.85 (14.84)	79.85 (15.42)	-4.50 (1.03)	23	86.26 (8.98)	84.17 (13.01)	-1.51 (2.34)	-2.99 [-8.02, 2.04], 0.243	-0.26 [-0.70, 0.18]
Week 108	114	83.38 (15.15)	78.38 (17.95)	-5.54 (1.07)	18	87.33 (8.04)	86.33 (9.60)	-1.23 (2.51)	-4.31 [-9.68, 1.06], 0.116	-0.40 [-0.90, 0.10]
Week 120	103	81.93 (15.66)	78.60 (16.45)	-4.28 (1.10)	15	85.20 (7.97)	87.20 (7.77)	1.15 (2.65)	-5.43 [-11.08, 0.22], 0.059	-0.52 [-1.06, 0.03]
Week 132	85	81.44 (16.73)	80.45 (15.38)	-2.93 (1.17)	13	84.46 (8.09)	88.54 (7.71)	3.28 (2.78)	-6.21 [-12.13, -0.29], 0.040	-0.61 [-1.20, -0.02]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:28

TABLE 5.2.3.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	104	80.59 (15.08)	NE (NE)	-3.27 (1.19)	117	80.22 (15.11)	NE (NE)	-2.12 (1.16)	-1.15 [-4.42, 2.12], 0.488	-0.09 [-0.36, 0.17]
Day 29	99	81.44 (14.29)	80.41 (14.72)	-1.11 (1.45)	102	79.58 (15.41)	80.35 (16.27)	0.18 (1.40)	-1.29 [-5.26, 2.68], 0.523	-0.09 [-0.37, 0.19]
Week 12	98	80.36 (15.28)	78.84 (15.33)	-2.17 (1.46)	109	82.03 (12.77)	78.95 (14.84)	-3.45 (1.38)	1.28 [-2.67, 5.23], 0.523	0.09 [-0.18, 0.36]
Week 24	93	80.76 (15.08)	79.09 (16.00)	-2.51 (1.48)	108	80.74 (15.00)	76.17 (17.95)	-5.37 (1.38)	2.86 [-1.12, 6.84], 0.158	0.20 [-0.08, 0.48]
Week 36	90	81.84 (13.61)	79.46 (14.35)	-2.13 (1.49)	100	81.31 (14.31)	79.51 (15.31)	-2.70 (1.41)	0.58 [-3.46, 4.61], 0.779	0.04 [-0.24, 0.33]
Week 48	83	81.50 (14.12)	77.99 (17.08)	-3.77 (1.52)	93	81.02 (15.00)	79.20 (16.21)	-2.51 (1.44)	-1.26 [-5.37, 2.86], 0.549	-0.09 [-0.39, 0.21]
Week 60	77	80.97 (13.77)	78.78 (15.61)	-2.65 (1.55)	80	80.14 (16.11)	79.54 (17.78)	-1.70 (1.50)	-0.95 [-5.19, 3.28], 0.659	-0.07 [-0.38, 0.24]
Week 72	70	82.03 (13.68)	78.00 (17.01)	-3.23 (1.59)	71	82.07 (14.79)	81.54 (16.30)	-0.45 (1.55)	-2.78 [-7.14, 1.58], 0.211	-0.21 [-0.54, 0.12]
Week 84	65	82.41 (13.69)	78.86 (16.43)	-2.99 (1.63)	61	81.46 (16.13)	78.49 (18.28)	-2.91 (1.62)	-0.08 [-4.58, 4.41], 0.971	-0.01 [-0.36, 0.34]
Week 96	61	82.43 (13.94)	78.64 (17.45)	-3.60 (1.65)	60	82.03 (15.00)	79.17 (18.01)	-2.08 (1.62)	-1.52 [-6.07, 3.03], 0.513	-0.12 [-0.47, 0.24]
Week 108	52	82.00 (14.40)	78.21 (17.40)	-3.05 (1.73)	45	81.76 (16.41)	79.27 (18.61)	-2.63 (1.78)	-0.42 [-5.28, 4.44], 0.865	-0.03 [-0.43, 0.36]
Week 120	44	81.25 (14.02)	75.98 (19.27)	-5.40 (1.82)	28	78.18 (18.23)	82.11 (18.23)	-0.07 (2.11)	-5.33 [-10.79, 0.14], 0.056	-0.46 [-0.94, 0.02]
Week 132	38	82.50 (10.95)	76.47 (20.69)	-6.35 (1.91)	25	78.76 (17.65)	83.32 (19.04)	0.38 (2.20)	-6.73 [-12.46, -1.00], 0.021	-0.59 [-1.10, -0.07]
Week 144	37	81.11 (13.55)	78.16 (19.07)	-3.00 (1.93)	15	84.33 (14.25)	87.80 (11.76)	1.24 (2.70)	-4.25 [-10.76, 2.27], 0.201	-0.39 [-0.99, 0.22]
Week 156	29	81.48 (14.68)	78.24 (18.91)	-3.84 (2.09)	13	88.08 (9.69)	82.08 (10.77)	-7.57 (2.95)	3.73 [-3.36, 10.82], 0.302	0.34 [-0.32, 1.00]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:28

TABLE 5.2.3.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.2873
Geographic Region	0.2344
Volume of Disease	0.9655

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:28

Anhang 4-V: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – Studie ENZAMET

TABLE 5.3.1.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Global health status (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	129 (60.6%)	84 (39.4%)	20.02 (1.47)	11.07 [8.15; 16.56]	0.82 [0.62; 1.08]	0.1499	0.9752
Docetaxel + NSAA + ADT	149	91 (61.1%)	58 (38.9%)	9.12 (0.64)	5.75 [5.39; 8.34]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	64 (66.7%)	32 (33.3%)	15.32 (1.55)	8.34 [5.52; 14.06]	0.84 [0.47; 1.51]	0.5617	0.9752
Docetaxel + NSAA + ADT	22	14 (63.6%)	8 (36.4%)	6.55 (1.31)	3.04 [1.02; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	38 (62.3%)	23 (37.7%)	14.95 (2.08)	5.72 [3.06; 13.86]	0.72 [0.44; 1.16]	0.1728	0.7028
Docetaxel + NSAA + ADT	48	33 (68.8%)	15 (31.3%)	6.75 (0.81)	5.52 [2.83; 8.51]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	29 (67.4%)	14 (32.6%)	15.92 (2.72)	8.31 [2.83; 14.16]	1.03 [0.55; 1.92]	0.9332	0.7028
Docetaxel + NSAA + ADT	24	15 (62.5%)	9 (37.5%)	8.26 (1.30)	5.55 [2.83; 15.54]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	126 (61.5%)	79 (38.5%)	20.52 (1.47)	11.24 [8.28; 16.62]	0.88 [0.64; 1.21]	0.4245	0.7028
Docetaxel + NSAA + ADT	99	57 (57.6%)	42 (42.4%)	9.61 (0.82)	5.82 [4.99; 11.14]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	124 (63.6%)	71 (36.4%)	19.55 (1.48)	11.10 [8.15; 16.56]	1.10 [0.70; 1.75]	0.6725	0.1791
Docetaxel + NSAA + ADT	45	22 (48.9%)	23 (51.1%)	8.99 (1.04)	8.61 [3.02; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	69 (60.5%)	45 (39.5%)	14.15 (1.26)	8.28 [5.55; 14.16]	0.80 [0.58; 1.10]	0.1668	0.1791
Docetaxel + NSAA + ADT	126	83 (65.9%)	43 (34.1%)	8.49 (0.67)	5.55 [3.06; 8.28]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:29

TABLE 5.3.1.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Global health status - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	76.80 (19.34)	NE (NE)	-4.42 (0.85)	136	77.88 (17.34)	NE (NE)	-4.67 (1.06)	0.25 [-2.42, 2.91], 0.856	0.02 [-0.20, 0.24]
Day 29	180	77.26 (19.12)	76.16 (18.99)	-1.77 (1.16)	120	77.85 (17.67)	75.21 (18.97)	-3.14 (1.40)	1.37 [-2.20, 4.93], 0.451	0.09 [-0.14, 0.32]
Week 12	180	76.47 (19.51)	74.72 (18.43)	-2.87 (1.16)	127	79.27 (16.46)	73.16 (17.28)	-6.55 (1.38)	3.68 [0.14, 7.22], 0.041	0.24 [0.01, 0.46]
Week 24	171	76.96 (18.81)	73.64 (20.39)	-4.49 (1.18)	123	79.40 (16.68)	67.68 (19.16)	-11.48 (1.39)	6.99 [3.41, 10.58], <.001	0.45 [0.22, 0.69]
Week 36	168	78.01 (18.24)	74.50 (18.48)	-4.29 (1.19)	114	79.57 (15.46)	73.25 (16.94)	-6.61 (1.43)	2.32 [-1.33, 5.96], 0.212	0.15 [-0.09, 0.39]
Week 48	155	78.24 (18.53)	74.25 (19.24)	-5.40 (1.22)	105	79.52 (16.18)	72.94 (19.43)	-6.77 (1.47)	1.37 [-2.37, 5.11], 0.473	0.09 [-0.16, 0.34]
Week 60	155	78.23 (18.20)	74.19 (18.94)	-4.80 (1.22)	96	79.08 (15.81)	76.13 (17.59)	-3.19 (1.51)	-1.61 [-5.42, 2.20], 0.406	-0.11 [-0.36, 0.15]
Week 72	148	79.50 (17.26)	75.17 (18.33)	-4.97 (1.24)	80	80.97 (15.71)	76.15 (20.14)	-4.79 (1.61)	-0.17 [-4.16, 3.81], 0.932	-0.01 [-0.28, 0.26]
Week 84	141	79.69 (17.32)	77.25 (17.45)	-3.71 (1.26)	73	79.68 (16.49)	75.46 (19.24)	-5.08 (1.66)	1.37 [-2.72, 5.46], 0.512	0.09 [-0.19, 0.38]
Week 96	133	80.22 (17.60)	75.69 (16.83)	-4.90 (1.28)	71	79.69 (16.53)	75.12 (18.87)	-5.57 (1.68)	0.67 [-3.48, 4.81], 0.752	0.05 [-0.24, 0.33]
Week 108	110	80.00 (18.42)	75.00 (18.31)	-5.00 (1.36)	56	80.36 (17.00)	77.23 (17.94)	-4.21 (1.84)	-0.79 [-5.27, 3.68], 0.728	-0.06 [-0.38, 0.26]
Week 120	100	80.03 (17.91)	74.42 (20.35)	-6.23 (1.41)	38	76.75 (18.09)	78.95 (16.64)	-1.69 (2.14)	-4.54 [-9.57, 0.50], 0.077	-0.33 [-0.71, 0.04]
Week 132	88	78.88 (18.82)	74.62 (17.32)	-5.15 (1.48)	34	76.47 (17.58)	78.92 (18.94)	-2.28 (2.24)	-2.87 [-8.13, 2.39], 0.284	-0.21 [-0.61, 0.18]
Week 144	70	76.64 (19.19)	73.10 (17.04)	-5.05 (1.62)	24	78.13 (17.34)	79.17 (13.90)	-2.18 (2.59)	-2.87 [-8.85, 3.11], 0.347	-0.22 [-0.69, 0.24]
Week 156	64	79.10 (18.35)	77.08 (17.57)	-3.27 (1.67)	17	83.33 (12.50)	82.84 (10.40)	-1.80 (3.04)	-1.47 [-8.25, 5.32], 0.672	-0.11 [-0.65, 0.42]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:29

TABLE 5.3.1.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Global health status - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	72.73 (20.56)	NE (NE)	-5.45 (1.50)	20	79.58 (23.33)	NE (NE)	-3.13 (3.15)	-2.32 [-9.26, 4.61], 0.508	-0.16 [-0.65, 0.32]
Day 29	82	72.89 (20.57)	74.29 (17.92)	0.24 (1.98)	19	79.39 (23.95)	83.33 (16.43)	7.64 (4.14)	-7.39 [-16.45, 1.66], 0.109	-0.40 [-0.91, 0.10]
Week 12	83	73.09 (20.96)	70.08 (18.13)	-4.13 (1.97)	19	83.77 (14.29)	68.42 (23.00)	-9.44 (4.17)	5.32 [-3.80, 14.44], 0.252	0.29 [-0.21, 0.79]
Week 24	80	73.65 (19.86)	70.63 (19.35)	-4.32 (2.00)	19	78.95 (23.79)	61.40 (29.56)	-16.00 (4.14)	11.69 [2.62, 20.75], 0.012	0.64 [0.13, 1.15]
Week 36	81	74.18 (19.61)	71.19 (22.98)	-3.50 (1.99)	17	80.39 (24.64)	74.02 (25.32)	-7.22 (4.28)	3.72 [-5.59, 13.03], 0.432	0.21 [-0.32, 0.73]
Week 48	75	73.67 (20.18)	69.11 (19.84)	-6.26 (2.04)	18	79.17 (24.46)	79.63 (16.72)	1.97 (4.21)	-8.22 [-17.44, 1.00], 0.080	-0.46 [-0.97, 0.06]
Week 60	69	73.91 (19.22)	68.96 (19.90)	-7.18 (2.09)	13	79.17 (26.10)	76.92 (22.35)	-2.76 (4.66)	-4.41 [-14.46, 5.63], 0.388	-0.26 [-0.85, 0.34]
Week 72	72	73.26 (20.46)	67.59 (20.05)	-8.19 (2.06)	14	79.44 (25.17)	79.76 (19.81)	1.02 (4.55)	-9.21 [-19.06, 0.63], 0.067	-0.53 [-1.11, 0.05]
Week 84	68	72.67 (20.25)	68.87 (16.33)	-7.08 (2.10)	12	76.92 (25.94)	73.61 (20.05)	-0.66 (4.76)	-6.42 [-16.68, 3.83], 0.219	-0.38 [-1.00, 0.24]
Week 96	66	72.98 (19.72)	67.05 (18.22)	-8.69 (2.12)	13	78.21 (26.69)	73.72 (24.50)	-2.71 (4.64)	-5.98 [-16.03, 4.08], 0.243	-0.35 [-0.95, 0.25]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:29

TABLE 5.3.1.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Global health status - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	77.62 (18.59)	NE (NE)	-5.77 (1.46)	44	78.22 (16.20)	NE (NE)	-7.22 (1.69)	1.45 [-2.97, 5.87], 0.516	0.13 [-0.27, 0.53]
Day 29	51	76.92 (18.57)	75.49 (19.25)	-2.71 (2.10)	38	78.73 (16.52)	76.97 (14.55)	-2.45 (2.39)	-0.26 [-6.50, 5.98], 0.934	-0.02 [-0.44, 0.40]
Week 12	50	77.67 (18.78)	74.67 (18.13)	-3.75 (2.11)	41	79.88 (15.36)	73.17 (17.23)	-6.93 (2.33)	3.18 [-3.00, 9.35], 0.312	0.21 [-0.20, 0.62]
Week 24	47	78.47 (17.26)	74.65 (18.95)	-5.17 (2.15)	41	79.67 (15.71)	65.45 (17.83)	-13.58 (2.33)	8.41 [2.18, 14.65], 0.008	0.56 [0.13, 0.99]
Week 36	48	78.47 (16.20)	75.35 (18.35)	-4.03 (2.14)	36	80.56 (14.36)	71.76 (18.40)	-9.01 (2.45)	4.98 [-1.42, 11.37], 0.127	0.33 [-0.10, 0.77]
Week 48	43	80.49 (15.45)	72.48 (18.77)	-9.22 (2.23)	30	80.83 (16.25)	67.78 (17.19)	-12.51 (2.62)	3.30 [-3.45, 10.04], 0.337	0.23 [-0.24, 0.69]
Week 60	41	81.10 (15.59)	74.80 (18.11)	-7.01 (2.26)	27	79.01 (16.40)	78.40 (15.38)	-0.57 (2.72)	-6.44 [-13.41, 0.52], 0.070	-0.44 [-0.94, 0.05]
Week 72	44	79.73 (16.11)	73.48 (15.17)	-7.44 (2.21)	22	82.20 (16.12)	73.48 (17.56)	-6.86 (2.95)	-0.59 [-7.83, 6.65], 0.874	-0.04 [-0.55, 0.47]
Week 84	42	80.04 (16.58)	73.41 (17.77)	-8.13 (2.24)	21	81.35 (14.65)	73.41 (17.80)	-6.20 (3.00)	-1.93 [-9.28, 5.43], 0.607	-0.14 [-0.66, 0.39]
Week 96	39	81.84 (15.16)	76.07 (15.67)	-6.28 (2.31)	18	81.02 (14.80)	68.98 (22.29)	-11.42 (3.19)	5.14 [-2.58, 12.87], 0.191	0.37 [-0.20, 0.93]
Week 108	35	82.14 (15.14)	77.62 (18.94)	-3.98 (2.41)	13	82.05 (15.90)	78.85 (15.82)	-2.70 (3.65)	-1.28 [-9.83, 7.28], 0.770	-0.09 [-0.73, 0.54]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:30

TABLE 5.3.1.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Global health status - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	78.05 (18.89)	NE (NE)	-10.01 (2.18)	22	78.79 (16.61)	NE (NE)	-5.54 (2.99)	-4.46 [-11.88, 2.95], 0.233	-0.31 [-0.83, 0.21]
Day 29	40	77.92 (19.11)	73.54 (20.58)	-4.95 (2.83)	18	77.78 (18.08)	82.41 (15.09)	5.11 (4.07)	-10.06 [-19.83, -0.28], 0.044	-0.56 [-1.13, 0.00]
Week 12	39	77.78 (18.96)	71.79 (16.62)	-6.90 (2.86)	21	80.95 (13.47)	69.44 (18.88)	-10.96 (3.91)	4.06 [-5.51, 13.64], 0.403	0.22 [-0.31, 0.75]
Week 24	36	77.48 (19.03)	72.22 (19.52)	-8.28 (2.93)	19	80.26 (13.95)	58.77 (26.13)	-22.04 (4.02)	13.77 [3.94, 23.60], 0.006	0.77 [0.19, 1.34]
Week 36	36	77.78 (18.79)	65.97 (21.02)	-13.69 (2.94)	18	79.82 (13.70)	72.69 (19.56)	-8.64 (4.08)	-5.05 [-14.99, 4.89], 0.317	-0.28 [-0.85, 0.29]
Week 48	32	77.78 (18.12)	69.27 (18.63)	-12.08 (3.04)	19	80.26 (13.95)	79.82 (19.31)	-0.21 (4.03)	-11.87 [-21.83, -1.92], 0.020	-0.67 [-1.25, -0.08]
Week 60	31	77.15 (18.51)	69.62 (19.31)	-11.81 (3.08)	14	80.95 (13.65)	78.57 (14.88)	-3.96 (4.43)	-7.85 [-18.50, 2.80], 0.148	-0.46 [-1.10, 0.18]
Week 72	30	80.83 (16.10)	73.06 (19.54)	-10.09 (3.11)	14	81.67 (13.06)	75.60 (25.83)	-6.48 (4.45)	-3.61 [-14.27, 7.05], 0.506	-0.21 [-0.85, 0.43]
Week 84	28	80.95 (14.85)	73.81 (17.82)	-8.78 (3.18)	13	80.13 (13.41)	78.85 (14.28)	-0.83 (4.53)	-7.95 [-18.85, 2.95], 0.152	-0.47 [-1.14, 0.20]
Week 96	27	81.48 (14.86)	70.06 (15.20)	-13.51 (3.22)	14	80.36 (12.91)	77.98 (16.21)	-1.89 (4.42)	-11.63 [-22.40, -0.86], 0.035	-0.68 [-1.35, -0.02]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:30

TABLE 5.3.1.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Global health status - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	74.32 (20.32)	NE (NE)	-3.46 (0.94)	90	77.87 (19.52)	NE (NE)	-3.36 (1.39)	-0.10 [-3.42, 3.21], 0.951	-0.01 [-0.26, 0.24]
Day 29	171	75.10 (20.15)	76.070.23 (18.07)	(1.26)	83	77.81 (19.71)	74.70 (21.00)	-2.32 (1.80)	2.55 [-1.76, 6.85], 0.246	0.15 [-0.11, 0.42]
Week 12	174	74.24 (20.55)	73.18 (18.96)	-2.26 (1.25)	84	79.56 (17.37)	73.02 (18.46)	-5.67 (1.80)	3.41 [-0.90, 7.73], 0.121	0.21 [-0.06, 0.47]
Week 24	168	74.85 (19.72)	72.22 (20.57)	-3.30 (1.26)	82	78.96 (19.48)	69.41 (20.58)	-8.90 (1.81)	5.61 [1.27, 9.95], 0.011	0.34 [0.07, 0.61]
Week 36	165	76.05 (19.47)	74.49 (20.09)	-1.87 (1.27)	77	79.22 (18.62)	74.24 (17.84)	-5.00 (1.85)	3.13 [-1.27, 7.53], 0.163	0.19 [-0.08, 0.46]
Week 48	155	75.48 (20.24)	73.28 (19.98)	-3.21 (1.29)	74	78.72 (18.92)	74.89 (19.43)	-3.86 (1.87)	0.65 [-3.82, 5.11], 0.776	0.04 [-0.24, 0.32]
Week 60	152	75.71 (19.28)	72.59 (19.72)	-3.71 (1.30)	68	78.74 (18.44)	74.88 (19.71)	-3.57 (1.92)	-0.14 [-4.69, 4.42], 0.953	-0.01 [-0.29, 0.28]
Week 72	146	76.08 (19.63)	72.37 (20.29)	-4.64 (1.32)	58	79.94 (18.90)	78.16 (19.55)	-1.99 (2.02)	-2.65 [-7.39, 2.08], 0.272	-0.17 [-0.47, 0.13]
Week 84	139	75.95 (19.67)	75.00 (17.46)	-2.74 (1.34)	51	78.21 (20.36)	75.00 (21.02)	-4.38 (2.10)	1.64 [-3.25, 6.53], 0.510	0.11 [-0.21, 0.43]
Week 96	133	75.93 (19.94)	72.43 (18.72)	-4.57 (1.35)	52	78.69 (20.64)	76.12 (19.53)	-3.56 (2.09)	-1.01 [-5.89, 3.88], 0.686	-0.07 [-0.39, 0.25]
Week 108	110	75.45 (20.75)	70.91 (20.40)	-5.43 (1.44)	42	78.68 (21.31)	75.60 (20.28)	-4.36 (2.25)	-1.08 [-6.33, 4.17], 0.687	-0.07 [-0.43, 0.28]
Week 120	101	74.35 (20.93)	70.63 (21.07)	-5.34 (1.48)	30	75.56 (23.46)	79.44 (16.91)	-0.60 (2.54)	-4.74 [-10.51, 1.02], 0.107	-0.33 [-0.74, 0.08]
Week 132	86	73.06 (22.24)	71.03 (19.50)	-5.00 (1.57)	25	72.67 (24.48)	79.331.02 (18.34)	(2.73)	-6.01 [-12.17, 0.15], 0.056	-0.43 [-0.88, 0.02]
Week 144	74	70.11 (22.93)	69.93 (18.75)	-4.15 (1.69)	17	79.41 (18.19)	78.92 (13.86)	-3.15 (3.19)	-1.00 [-8.12, 6.12], 0.783	-0.07 [-0.60, 0.45]
Week 156	66	73.63 (23.91)	74.37 (19.41)	-2.45 (1.72)	13	85.26 (13.24)	83.33 (10.76)	-0.65 (3.62)	-1.80 [-9.70, 6.10], 0.655	-0.13 [-0.73, 0.46]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:30

TABLE 5.3.1.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Global health status - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	77.12 (17.87)	NE (NE)	-5.34 (0.92)	39	80.98 (16.55)	NE (NE)	-2.99 (2.01)	-2.35 [-6.71, 2.01], 0.288	-0.19 [-0.53, 0.16]
Day 29	165	77.42 (17.77)	75.86 (18.65)	-2.20 (1.25)	35	81.90 (16.36)	75.95 (21.93)	-4.44 (2.68)	2.25 [-3.57, 8.06], 0.448	0.14 [-0.22, 0.51]
Week 12	164	76.93 (17.94)	74.09 (17.88)	-3.67 (1.25)	37	81.76 (16.18)	77.03 (15.89)	-4.20 (2.64)	0.53 [-5.23, 6.29], 0.857	0.03 [-0.32, 0.39]
Week 24	159	77.33 (17.26)	73.22 (20.03)	-5.12 (1.26)	33	82.58 (16.32)	72.22 (18.60)	-9.30 (2.75)	4.18 [-1.77, 10.13], 0.168	0.26 [-0.11, 0.64]
Week 36	158	78.14 (16.87)	74.37 (19.79)	-4.56 (1.26)	30	81.72 (16.45)	77.78 (16.57)	-5.01 (2.83)	0.45 [-5.65, 6.55], 0.885	0.03 [-0.36, 0.42]
Week 48	146	78.23 (17.10)	73.97 (18.95)	-5.77 (1.29)	29	81.61 (16.42)	79.31 (18.72)	-2.90 (2.86)	-2.87 [-9.04, 3.30], 0.361	-0.18 [-0.58, 0.21]
Week 60	146	78.37 (16.42)	74.49 (18.11)	-5.09 (1.29)	28	81.03 (16.65)	83.33 (13.61)	0.97 (2.89)	-6.05 [-12.28, 0.17], 0.057	-0.39 [-0.80, 0.02]
Week 72	147	78.63 (16.64)	73.58 (18.92)	-6.47 (1.29)	23	81.00 (17.60)	76.45 (24.70)	-7.93 (3.09)	1.46 [-5.11, 8.03], 0.662	0.10 [-0.34, 0.54]
Week 84	143	78.91 (16.35)	75.76 (16.55)	-4.82 (1.30)	24	80.67 (17.30)	83.68 (13.57)	0.23 (3.04)	-5.05 [-11.55, 1.44], 0.127	-0.33 [-0.77, 0.10]
Week 96	136	78.89 (16.42)	73.41 (17.61)	-6.73 (1.32)	23	80.07 (17.90)	78.62 (18.60)	-3.29 (3.08)	-3.44 [-10.03, 3.14], 0.305	-0.23 [-0.67, 0.21]
Week 108	114	78.77 (17.00)	73.17 (18.31)	-6.61 (1.40)	18	81.94 (18.80)	83.80 (13.85)	-0.37 (3.36)	-6.24 [-13.38, 0.90], 0.087	-0.43 [-0.93, 0.07]
Week 120	103	78.37 (16.97)	72.09 (20.67)	-7.20 (1.45)	15	78.33 (19.62)	84.44 (8.83)	2.23 (3.59)	-9.43 [-17.02, -1.84], 0.015	-0.67 [-1.22, -0.12]
Week 132	85	77.75 (17.84)	73.63 (17.44)	-5.87 (1.54)	13	76.28 (20.08)	78.85 (21.68)	-1.85 (3.79)	-4.02 [-12.04, 4.01], 0.326	-0.29 [-0.87, 0.30]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:30

TABLE 5.3.1.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Global health status - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	72.86 (22.44)	NE (NE)	-5.20 (1.25)	117	77.14 (18.61)	NE (NE)	-4.74 (1.24)	-0.45 [-3.94, 3.03], 0.798	-0.03 [-0.30, 0.23]
Day 29	97	73.32 (22.30)	75.090.27 (18.73)	(1.69)	104	76.76 (19.14)	76.440.05 (17.74)	(1.61)	0.22 [-4.38, 4.81], 0.926	0.01 [-0.26, 0.29]
Week 12	99	72.92 (22.86)	71.89 (19.33)	-3.00 (1.68)	109	79.20 (16.26)	71.02 (18.62)	-7.10 (1.60)	4.11 [-0.47, 8.68], 0.079	0.24 [-0.03, 0.52]
Week 24	92	73.48 (21.98)	71.74 (20.22)	-3.51 (1.72)	109	78.36 (18.04)	65.21 (21.27)	-12.16 (1.60)	8.66 [4.03, 13.29], <.001	0.52 [0.24, 0.80]
Week 36	91	74.36 (21.52)	71.79 (20.55)	-3.39 (1.73)	101	79.04 (16.94)	72.03 (18.43)	-6.55 (1.64)	3.16 [-1.54, 7.85], 0.187	0.19 [-0.09, 0.47]
Week 48	84	74.22 (22.15)	70.14 (20.42)	-5.87 (1.77)	94	78.81 (17.86)	72.25 (19.07)	-5.63 (1.68)	-0.24 [-5.05, 4.56], 0.922	-0.01 [-0.31, 0.28]
Week 60	78	74.15 (21.93)	69.02 (21.15)	-6.92 (1.82)	81	78.40 (17.57)	73.77 (18.87)	-3.66 (1.76)	-3.26 [-8.24, 1.73], 0.200	-0.20 [-0.51, 0.11]
Week 72	73	75.11 (21.85)	70.89 (19.75)	-5.70 (1.86)	71	80.63 (17.41)	76.76 (18.47)	-1.58 (1.86)	-4.12 [-9.28, 1.05], 0.118	-0.26 [-0.59, 0.07]
Week 84	66	74.25 (22.41)	71.84 (19.27)	-5.43 (1.92)	61	78.69 (18.48)	71.86 (20.19)	-5.32 (1.95)	-0.11 [-5.49, 5.26], 0.967	-0.01 [-0.36, 0.34]
Week 96	63	75.53 (22.59)	71.56 (18.06)	-5.67 (1.95)	61	79.23 (18.55)	73.50 (20.04)	-5.08 (1.95)	-0.59 [-6.01, 4.82], 0.830	-0.04 [-0.39, 0.31]
Week 108	53	75.94 (23.21)	71.54 (21.65)	-5.00 (2.07)	44	78.15 (19.97)	73.67 (19.85)	-4.24 (2.20)	-0.76 [-6.69, 5.17], 0.801	-0.05 [-0.45, 0.35]
Week 120	45	72.59 (25.29)	69.26 (21.01)	-6.89 (2.21)	28	73.81 (21.48)	75.89 (18.75)	-2.51 (2.63)	-4.38 [-11.10, 2.33], 0.201	-0.30 [-0.78, 0.17]
Week 132	39	72.01 (26.04)	65.81 (21.36)	-9.67 (2.33)	25	74.00 (21.56)	78.67 (18.01)	-0.98 (2.75)	-8.69 [-15.75, - 1.63], 0.016	-0.61 [-1.12, - 0.10]
Week 144	36	70.50 (25.88)	68.29 (19.50)	-5.65 (2.44)	16	81.77 (14.02)	76.56 (14.97)	-6.11 (3.36)	0.46 [-7.79, 8.71], 0.913	0.03 [-0.56, 0.62]
Week 156	29	69.54 (29.23)	68.97 (23.87)	-6.35 (2.65)	13	85.26 (11.36)	80.13 (10.51)	-5.55 (3.73)	-0.81 [-9.95, 8.34], 0.863	-0.06 [-0.71, 0.60]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:30

TABLE 5.3.1.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Global health status - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.3685
Geographic Region	0.3319
Volume of Disease	0.4157

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:31

TABLE 5.3.2.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Physical Functioning (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	109 (51.2%)	104 (48.8%)	19.71 (1.09)	15.31 [11.10; 27.83]	0.61 [0.46; 0.82]	0.0007	0.0855
Docetaxel + NSAA + ADT	149	90 (60.4%)	59 (39.6%)	12.84 (1.09)	5.62 [5.45; 8.34]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	74 (77.1%)	22 (22.9%)	12.09 (1.54)	5.57 [2.79; 8.44]	1.07 [0.61; 1.88]	0.8140	0.0855
Docetaxel + NSAA + ADT	22	15 (68.2%)	7 (31.8%)	10.20 (2.40)	5.57 [2.99; 8.08]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	37 (60.7%)	24 (39.3%)	16.15 (2.08)	8.44 [5.59; 19.32]	0.91 [0.55; 1.52]	0.7176	0.2615
Docetaxel + NSAA + ADT	48	27 (56.3%)	21 (43.8%)	12.08 (1.66)	5.55 [3.29; 25.33]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	27 (62.8%)	16 (37.2%)	16.41 (2.35)	8.44 [5.65; 21.85]	0.46 [0.24; 0.86]	0.0132	0.2615
Docetaxel + NSAA + ADT	24	17 (70.8%)	7 (29.2%)	6.05 (1.28)	2.89 [2.73; 5.55]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	119 (58.0%)	86 (42.0%)	19.07 (1.27)	12.19 [8.48; 16.13]	0.79 [0.57; 1.08]	0.1306	0.2615
Docetaxel + NSAA + ADT	99	61 (61.6%)	38 (38.4%)	13.15 (1.31)	5.68 [5.55; 10.91]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	115 (59.0%)	80 (41.0%)	17.28 (1.13)	11.10 [8.41; 16.56]	0.93 [0.60; 1.45]	0.7557	0.3846
Docetaxel + NSAA + ADT	45	24 (53.3%)	21 (46.7%)	12.87 (1.70)	5.78 [5.45; 25.33]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	68 (59.6%)	46 (40.4%)	18.12 (1.70)	11.14 [8.31; 14.00]	0.72 [0.52; 1.01]	0.0553	0.3846
Docetaxel + NSAA + ADT	126	81 (64.3%)	45 (35.7%)	11.89 (1.15)	5.55 [3.94; 7.10]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:31

TABLE 5.3.2.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Physical Functioning - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	90.19 (14.60)	NE (NE)	-5.80 (0.76)	136	90.72 (14.90)	NE (NE)	-6.25 (0.93)	0.46 [-1.91, 2.82], 0.705	0.04 [-0.18, 0.26]
Day 29	181	90.41 (14.51)	90.41 (13.93)	-0.42 (0.96)	119	90.60 (15.18)	88.73 (16.19)	-2.56 (1.16)	2.14 [-0.82, 5.09], 0.157	0.17 [-0.07, 0.40]
Week 12	180	89.96 (14.73)	87.93 (15.47)	-2.78 (0.97)	126	92.17 (12.61)	86.12 (14.54)	-5.99 (1.15)	3.21 [0.26, 6.15], 0.033	0.25 [0.02, 0.48]
Week 24	173	90.25 (14.63)	86.90 (16.02)	-4.19 (0.98)	123	91.53 (13.48)	81.12 (17.07)	-10.71 (1.16)	6.52 [3.55, 9.48], <.001	0.51 [0.27, 0.74]
Week 36	169	91.27 (13.25)	86.99 (15.77)	-4.83 (0.98)	115	92.04 (12.65)	85.72 (15.66)	-6.59 (1.18)	1.76 [-1.25, 4.77], 0.251	0.14 [-0.10, 0.38]
Week 48	156	91.87 (12.97)	87.51 (15.34)	-5.27 (1.00)	104	92.56 (12.39)	86.33 (15.15)	-5.54 (1.21)	0.27 [-2.81, 3.36], 0.862	0.02 [-0.23, 0.27]
Week 60	155	91.25 (13.54)	85.92 (17.27)	-6.05 (1.01)	95	92.07 (12.96)	86.51 (14.77)	-5.42 (1.24)	-0.63 [-3.76, 2.51], 0.695	-0.05 [-0.31, 0.20]
Week 72	147	92.64 (12.02)	87.13 (16.05)	-6.45 (1.02)	81	93.33 (11.38)	84.03 (17.66)	-7.75 (1.30)	1.30 [-1.94, 4.54], 0.432	0.11 [-0.16, 0.38]
Week 84	142	93.22 (11.07)	87.84 (14.17)	-6.32 (1.03)	73	93.70 (10.42)	86.21 (14.91)	-6.38 (1.35)	0.05 [-3.27, 3.37], 0.976	0.00 [-0.28, 0.29]
Week 96	133	93.81 (10.33)	87.13 (16.18)	-6.69 (1.05)	71	93.05 (11.84)	86.17 (16.83)	-6.03 (1.36)	-0.66 [-4.03, 2.70], 0.698	-0.06 [-0.34, 0.23]
Week 108	109	93.67 (10.53)	86.19 (18.65)	-7.00 (1.11)	56	93.10 (12.45)	85.71 (16.41)	-7.65 (1.47)	0.65 [-2.95, 4.25], 0.723	0.06 [-0.26, 0.38]
Week 120	101	93.43 (11.12)	85.59 (18.52)	-8.13 (1.14)	38	92.63 (12.48)	88.07 (14.64)	-5.67 (1.69)	-2.46 [-6.44, 1.52], 0.226	-0.23 [-0.60, 0.15]
Week 132	87	92.31 (11.32)	85.38 (18.97)	-6.83 (1.19)	34	93.14 (12.23)	89.80 (14.79)	-4.54 (1.76)	-2.29 [-6.45, 1.87], 0.281	-0.22 [-0.61, 0.18]
Week 144	71	90.47 (13.50)	81.50 (20.54)	-8.94 (1.28)	24	95.56 (9.36)	91.11 (10.34)	-4.44 (2.03)	-4.49 [-9.22, 0.24], 0.063	-0.44 [-0.90, 0.03]
Week 156	65	92.08 (13.17)	85.72 (18.33)	-7.26 (1.31)	17	96.86 (7.12)	87.45 (12.22)	-8.26 (2.36)	1.00 [-4.30, 6.30], 0.711	0.10 [-0.43, 0.63]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:31

TABLE 5.3.2.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Physical Functioning - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	85.06 (17.41)	NE (NE)	-9.76 (1.29)	18	90.37 (13.57)	NE (NE)	-6.43 (2.87)	-3.33 [-9.59, 2.92], 0.293	-0.27 [-0.78, 0.24]
Day 29	83	85.52 (17.09)	81.85 (18.10)	-3.91 (1.68)	17	89.80 (13.77)	90.20 (11.58)	1.38 (3.73)	-5.28 [-13.35, 2.78], 0.198	-0.34 [-0.86, 0.18]
Week 12	83	84.80 (17.64)	77.99 (20.66)	-7.32 (1.68)	17	91.76 (12.59)	84.31 (12.68)	-6.28 (3.74)	-1.04 [-9.13, 7.06], 0.801	-0.07 [-0.59, 0.46]
Week 24	80	84.56 (17.76)	77.46 (20.06)	-8.30 (1.71)	17	90.20 (13.97)	71.76 (24.56)	-17.35 (3.73)	9.05 [0.95, 17.16], 0.029	0.58 [0.05, 1.11]
Week 36	81	85.41 (17.41)	76.30 (21.14)	-9.75 (1.70)	15	92.00 (12.40)	88.78 (10.21)	-3.19 (3.88)	-6.56 [-14.92, 1.79], 0.123	-0.43 [-0.98, 0.12]
Week 48	74	85.04 (17.96)	78.07 (17.16)	-8.30 (1.74)	16	90.00 (14.40)	82.50 (15.56)	-6.99 (3.80)	-1.31 [-9.56, 6.94], 0.755	-0.09 [-0.63, 0.46]
Week 60	68	84.61 (17.75)	73.19 (19.56)	-13.44 (1.79)	13	88.21 (15.43)	82.56 (19.91)	-6.87 (4.03)	-6.58 [-15.26, 2.11], 0.137	-0.45 [-1.04, 0.15]
Week 72	72	85.90 (17.38)	75.42 (18.97)	-11.24 (1.76)	14	88.57 (14.89)	78.81 (19.64)	-9.93 (3.95)	-1.31 [-9.82, 7.19], 0.761	-0.09 [-0.66, 0.49]
Week 84	68	85.27 (18.11)	74.34 (18.20)	-12.16 (1.79)	12	86.11 (14.90)	84.72 (12.75)	-1.50 (4.12)	-10.66 [-19.51, -1.82], 0.018	-0.73 [-1.36, -0.11]
Week 96	65	85.43 (18.03)	73.69 (19.22)	-13.45 (1.81)	12	86.11 (14.90)	79.31 (19.48)	-7.13 (4.12)	-6.32 [-15.18, 2.54], 0.162	-0.43 [-1.05, 0.19]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:32

TABLE 5.3.2.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Physical Functioning - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	90.00 (13.13)	NE (NE)	-7.20 (1.43)	44	90.15 (12.41)	NE (NE)	-5.78 (1.64)	-1.42 [-5.72, 2.87], 0.513	-0.13 [-0.53, 0.27]
Day 29	52	89.74 (13.30)	87.69 (14.90)	-2.63 (1.84)	38	90.00 (12.66)	91.18 (9.96)	0.10 (2.10)	-2.73 [-8.21, 2.75], 0.328	-0.21 [-0.63, 0.21]
Week 12	50	89.33 (13.40)	84.07 (17.87)	-5.94 (1.87)	41	91.38 (11.67)	83.74 (14.22)	-8.02 (2.05)	2.08 [-3.38, 7.53], 0.455	0.16 [-0.26, 0.57]
Week 24	48	90.28 (12.14)	84.79 (15.05)	-6.64 (1.88)	41	90.89 (12.54)	79.92 (18.89)	-10.92 (2.06)	4.27 [-1.21, 9.76], 0.126	0.32 [-0.10, 0.74]
Week 36	48	90.56 (11.90)	84.13 (15.02)	-7.09 (1.88)	36	91.85 (11.39)	86.34 (13.08)	-5.76 (2.14)	-1.34 [-6.95, 4.27], 0.639	-0.10 [-0.53, 0.33]
Week 48	44	91.97 (11.55)	85.98 (14.66)	-6.47 (1.93)	30	92.89 (11.60)	83.56 (15.13)	-7.27 (2.26)	0.80 [-5.04, 6.65], 0.787	0.06 [-0.40, 0.53]
Week 60	41	92.20 (11.44)	84.43 (16.35)	-9.58 (1.97)	27	91.85 (12.03)	85.19 (12.59)	-5.04 (2.34)	-4.54 [-10.55, 1.47], 0.138	-0.36 [-0.85, 0.13]
Week 72	44	91.82 (11.76)	83.56 (15.71)	-9.19 (1.93)	22	95.45 (7.24)	85.00 (14.39)	-7.04 (2.54)	-2.16 [-8.42, 4.10], 0.498	-0.17 [-0.69, 0.34]
Week 84	43	92.09 (11.75)	83.33 (15.14)	-9.11 (1.94)	21	94.29 (7.97)	86.03 (10.09)	-4.67 (2.56)	-4.44 [-10.74, 1.86], 0.167	-0.36 [-0.89, 0.16]
Week 96	39	92.82 (11.69)	84.79 (12.88)	-8.01 (2.00)	18	94.81 (7.77)	85.46 (12.93)	-5.01 (2.71)	-3.00 [-9.58, 3.58], 0.371	-0.25 [-0.81, 0.31]
Week 108	35	92.00 (12.08)	84.57 (16.21)	-7.31 (2.06)	13	96.92 (4.40)	87.69 (8.96)	-4.13 (3.09)	-3.17 [-10.45, 4.11], 0.392	-0.27 [-0.91, 0.37]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:32

TABLE 5.3.2.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Physical Functioning - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	90.73 (14.05)	NE (NE)	-7.08 (1.54)	21	89.84 (19.51)	NE (NE)	-8.74 (2.16)	1.65 [-3.65, 6.96], 0.535	0.16 [-0.36, 0.69]
Day 29	40	90.67 (14.23)	89.00 (15.80)	-1.88 (1.97)	17	88.63 (21.44)	87.06 (23.74)	-1.21 (2.91)	-0.67 [-7.59, 6.25], 0.849	-0.05 [-0.62, 0.51]
Week 12	39	90.60 (14.32)	86.07 (16.65)	-4.72 (1.99)	19	93.67 (8.78)	83.77 (11.33)	-9.30 (2.82)	4.58 [-2.24, 11.41], 0.187	0.36 [-0.19, 0.92]
Week 24	37	90.09 (14.54)	84.19 (19.80)	-6.90 (2.03)	18	93.33 (9.15)	76.30 (19.16)	-17.46 (2.87)	10.56 [3.62, 17.51], 0.003	0.84 [0.26, 1.43]
Week 36	36	90.93 (13.82)	82.45 (18.43)	-8.23 (2.04)	18	93.70 (9.28)	82.22 (18.29)	-11.90 (2.87)	3.67 [-3.29, 10.63], 0.299	0.29 [-0.27, 0.86]
Week 48	33	92.12 (13.17)	84.85 (14.36)	-7.53 (2.09)	18	94.07 (9.11)	84.81 (14.78)	-8.65 (2.88)	1.12 [-5.89, 8.14], 0.753	0.09 [-0.48, 0.66]
Week 60	30	90.32 (14.69)	82.22 (21.68)	-9.43 (2.16)	12	93.33 (10.18)	88.33 (12.43)	-7.99 (3.25)	-1.43 [-9.11, 6.25], 0.714	-0.12 [-0.79, 0.55]
Week 72	30	93.11 (11.68)	84.44 (14.79)	-8.45 (2.15)	15	92.89 (9.58)	84.00 (17.96)	-9.16 (3.03)	0.71 [-6.61, 8.03], 0.848	0.06 [-0.56, 0.68]
Week 84	28	95.24 (7.88)	86.25 (15.42)	-8.57 (2.26)	12	94.44 (9.36)	89.44 (12.86)	-4.44 (3.27)	-4.13 [-11.86, 3.59], 0.293	-0.35 [-1.04, 0.33]
Week 96	27	94.81 (7.92)	88.40 (13.02)	-8.05 (2.27)	13	93.85 (9.21)	86.67 (13.33)	-8.51 (3.18)	0.45 [-7.17, 8.08], 0.907	0.04 [-0.62, 0.70]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:32

TABLE 5.3.2.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Physical Functioning - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	87.66 (16.70)	NE (NE)	-7.13 (0.87)	89	91.14 (14.63)	NE (NE)	-5.55 (1.28)	-1.58 [-4.62, 1.47], 0.309	-0.13 [-0.38, 0.12]
Day 29	172	88.19 (16.41)	87.43 (16.20)	-1.12 (1.10)	81	91.12 (14.53)	88.23 (15.86)	-2.64 (1.59)	1.52 [-2.28, 5.32], 0.433	0.11 [-0.16, 0.37]
Week 12	174	87.55 (16.80)	84.71 (18.18)	-3.55 (1.10)	83	92.11 (13.79)	87.47 (14.89)	-3.86 (1.58)	0.30 [-3.49, 4.10], 0.876	0.02 [-0.24, 0.28]
Week 24	168	87.58 (17.04)	83.60 (18.31)	-4.83 (1.11)	81	91.17 (14.80)	80.84 (17.93)	-10.11 (1.59)	5.28 [1.47, 9.10], 0.007	0.37 [0.10, 0.63]
Week 36	166	88.69 (15.97)	83.58 (19.27)	-5.76 (1.11)	76	91.73 (13.82)	86.86 (15.30)	-4.75 (1.62)	-1.01 [-4.88, 2.85], 0.607	-0.07 [-0.34, 0.20]
Week 48	153	88.48 (16.23)	83.96 (17.49)	-5.92 (1.13)	72	91.48 (13.81)	87.01 (15.41)	-4.02 (1.64)	-1.90 [-5.83, 2.02], 0.342	-0.14 [-0.42, 0.15]
Week 60	152	88.17 (16.17)	81.36 (19.02)	-7.89 (1.14)	69	91.18 (14.31)	85.97 (16.95)	-4.99 (1.66)	-2.90 [-6.86, 1.06], 0.152	-0.21 [-0.49, 0.08]
Week 72	145	89.46 (15.43)	82.95 (19.14)	-7.51 (1.15)	58	91.53 (13.78)	82.41 (19.33)	-8.12 (1.74)	0.61 [-3.49, 4.71], 0.770	0.05 [-0.26, 0.35]
Week 84	139	89.33 (15.59)	82.95 (17.57)	-7.72 (1.16)	52	91.54 (12.88)	85.19 (16.44)	-5.74 (1.80)	-1.98 [-6.19, 2.23], 0.355	-0.15 [-0.47, 0.17]
Week 96	132	89.76 (15.24)	80.95 (20.29)	-9.29 (1.18)	52	90.64 (14.30)	84.71 (19.53)	-5.47 (1.80)	-3.81 [-8.04, 0.41], 0.077	-0.29 [-0.61, 0.03]
Week 108	109	89.47 (15.54)	80.02 (22.66)	-8.88 (1.24)	43	90.54 (14.78)	84.34 (18.12)	-7.27 (1.91)	-1.61 [-6.08, 2.86], 0.479	-0.13 [-0.48, 0.23]
Week 120	102	88.53 (16.36)	80.62 (22.93)	-9.15 (1.27)	30	89.78 (14.62)	85.33 (15.99)	-5.62 (2.15)	-3.53 [-8.43, 1.38], 0.158	-0.29 [-0.70, 0.12]
Week 132	85	87.64 (16.93)	80.23 (22.88)	-8.61 (1.34)	25	89.33 (15.28)	86.20 (17.69)	-3.49 (2.30)	-5.12 [-10.35, 0.10], 0.055	-0.43 [-0.88, 0.02]
Week 144	75	85.91 (18.44)	77.02 (23.32)	-10.23 (1.41)	17	94.12 (10.77)	91.37 (9.65)	-3.31 (2.68)	-6.92 [-12.90, -0.94], 0.023	-0.60 [-1.14, -0.07]
Week 156	67	88.43 (18.44)	81.29 (23.36)	-9.35 (1.45)	13	93.85 (11.37)	86.15 (15.27)	-8.34 (2.99)	-1.01 [-7.54, 5.52], 0.762	-0.09 [-0.68, 0.50]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:32

TABLE 5.3.2.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Physical Functioning - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	90.54 (14.41)	NE (NE)	-6.88 (0.78)	39	96.41 (6.81)	NE (NE)	-6.05 (1.70)	-0.83 [-4.55, 2.88], 0.659	-0.08 [-0.43, 0.27]
Day 29	165	90.73 (14.15)	88.68 (16.00)	-2.23 (1.03)	35	97.33 (5.16)	94.10 (11.86)	-3.43 (2.21)	1.20 [-3.62, 6.02], 0.624	0.09 [-0.27, 0.46]
Week 12	163	90.39 (14.57)	86.53 (16.92)	-3.98 (1.03)	37	96.76 (6.41)	91.13 (12.17)	-5.09 (2.18)	1.11 [-3.66, 5.88], 0.648	0.08 [-0.27, 0.44]
Week 24	161	90.41 (14.39)	85.65 (17.36)	-5.40 (1.04)	33	97.17 (6.02)	87.63 (11.30)	-9.11 (2.26)	3.71 [-1.20, 8.63], 0.138	0.28 [-0.09, 0.66]
Week 36	159	91.10 (13.74)	85.24 (18.29)	-6.41 (1.04)	31	96.99 (6.17)	90.32 (13.75)	-6.69 (2.30)	0.27 [-4.71, 5.26], 0.914	0.02 [-0.36, 0.41]
Week 48	145	91.81 (13.53)	86.91 (15.41)	-5.86 (1.06)	29	96.78 (6.33)	91.49 (11.25)	-5.24 (2.35)	-0.62 [-5.70, 4.46], 0.811	-0.05 [-0.45, 0.35]
Week 60	145	91.39 (13.72)	84.26 (18.72)	-8.15 (1.06)	29	96.78 (6.33)	91.26 (11.42)	-5.55 (2.35)	-2.60 [-7.68, 2.48], 0.315	-0.20 [-0.60, 0.20]
Week 72	147	92.00 (13.26)	85.33 (16.85)	-7.53 (1.06)	24	96.53 (6.70)	84.72 (17.53)	-10.61 (2.48)	3.08 [-2.23, 8.38], 0.256	0.25 [-0.18, 0.68]
Week 84	145	92.67 (12.21)	85.99 (15.61)	-7.80 (1.06)	25	96.27 (6.69)	90.13 (11.53)	-5.45 (2.45)	-2.35 [-7.60, 2.90], 0.380	-0.19 [-0.61, 0.24]
Week 96	135	92.97 (11.61)	85.07 (16.41)	-8.57 (1.08)	23	96.23 (6.91)	91.01 (12.16)	-4.76 (2.52)	-3.81 [-9.19, 1.57], 0.165	-0.31 [-0.76, 0.13]
Week 108	114	92.84 (12.00)	84.25 (18.92)	-8.45 (1.14)	18	97.41 (5.18)	89.63 (13.76)	-8.38 (2.73)	-0.07 [-5.88, 5.74], 0.981	-0.01 [-0.50, 0.49]
Week 120	104	91.97 (13.18)	83.56 (20.20)	-9.16 (1.17)	15	97.78 (5.44)	92.44 (10.65)	-4.93 (2.91)	-4.23 [-10.41, 1.94], 0.179	-0.37 [-0.91, 0.17]
Week 132	84	91.67 (12.84)	83.47 (17.77)	-9.04 (1.25)	13	97.44 (5.80)	93.85 (9.61)	-3.34 (3.06)	-5.70 [-12.22, 0.82], 0.086	-0.51 [-1.10, 0.08]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:32

TABLE 5.3.2.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Physical Functioning - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	85.32 (17.20)	NE (NE)	-7.98 (1.16)	115	88.74 (16.13)	NE (NE)	-5.94 (1.14)	-2.04 [-5.26, 1.19], 0.214	-0.17 [-0.43, 0.10]
Day 29	99	85.77 (17.15)	86.13 (15.52)	-0.41 (1.45)	101	88.15 (16.46)	87.11 (16.45)	-1.05 (1.41)	0.65 [-3.33, 4.63], 0.749	0.04 [-0.23, 0.32]
Week 12	100	84.98 (17.32)	81.95 (19.00)	-4.64 (1.45)	106	90.51 (13.74)	84.09 (14.59)	-5.60 (1.40)	0.96 [-3.02, 4.94], 0.637	0.07 [-0.21, 0.34]
Week 24	92	85.07 (17.72)	80.87 (18.53)	-5.92 (1.49)	107	89.58 (14.63)	77.63 (19.41)	-11.35 (1.39)	5.44 [1.42, 9.45], 0.008	0.38 [0.09, 0.66]
Week 36	91	86.36 (16.50)	80.53 (18.16)	-6.43 (1.49)	99	90.49 (13.64)	84.75 (15.37)	-5.40 (1.43)	-1.04 [-5.10, 3.02], 0.616	-0.07 [-0.36, 0.21]
Week 48	85	85.94 (16.86)	80.31 (17.58)	-7.13 (1.52)	91	90.78 (13.77)	84.01 (15.88)	-5.07 (1.46)	-2.06 [-6.21, 2.09], 0.330	-0.15 [-0.44, 0.15]
Week 60	78	85.11 (17.08)	77.91 (18.63)	-9.08 (1.56)	79	89.73 (14.59)	84.11 (16.29)	-5.03 (1.51)	-4.06 [-8.34, 0.23], 0.063	-0.29 [-0.61, 0.02]
Week 72	72	87.28 (15.87)	79.10 (19.30)	-8.96 (1.59)	71	91.27 (13.12)	82.77 (18.19)	-6.69 (1.57)	-2.27 [-6.66, 2.12], 0.310	-0.17 [-0.50, 0.16]
Week 84	65	86.34 (17.02)	77.85 (18.04)	-9.23 (1.63)	60	91.11 (12.56)	84.28 (15.42)	-4.71 (1.65)	-4.52 [-9.10, 0.07], 0.054	-0.34 [-0.70, 0.01]
Week 96	63	86.85 (17.26)	77.67 (21.12)	-9.55 (1.65)	60	90.44 (13.74)	82.94 (18.48)	-5.98 (1.65)	-3.57 [-8.16, 1.02], 0.127	-0.27 [-0.63, 0.08]
Week 108	53	86.51 (17.26)	76.86 (23.03)	-9.26 (1.74)	45	89.93 (14.75)	83.56 (17.74)	-5.96 (1.81)	-3.30 [-8.23, 1.63], 0.189	-0.26 [-0.66, 0.14]
Week 120	45	84.41 (17.79)	74.47 (23.74)	-11.12 (1.84)	28	87.86 (15.08)	84.05 (16.96)	-5.50 (2.14)	-5.61 [-11.16, -0.06], 0.047	-0.47 [-0.95, 0.01]
Week 132	39	84.91 (18.57)	74.05 (27.86)	-10.75 (1.93)	25	89.33 (15.03)	86.73 (17.05)	-4.23 (2.24)	-6.53 [-12.34, -0.71], 0.028	-0.56 [-1.07, -0.04]
Week 144	37	84.64 (19.02)	73.69 (25.96)	-9.97 (1.97)	16	93.33 (12.65)	88.33 (11.80)	-5.10 (2.72)	-4.87 [-11.53, 1.78], 0.151	-0.42 [-1.02, 0.17]
Week 156	29	83.85 (20.79)	76.49 (28.24)	-9.22 (2.16)	13	94.36 (11.50)	83.08 (14.56)	-11.50 (2.98)	2.27 [-5.05, 9.59], 0.543	0.20 [-0.46, 0.85]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:33

TABLE 5.3.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Physical Functioning - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.1082
Geographic Region	0.7791
Volume of Disease	0.9864

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:33

TABLE 5.3.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Role Functioning (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	134 (62.9%)	79 (37.1%)	20.75 (1.61)	11.10 [8.11; 14.06]	0.80 [0.61; 1.04]	0.0989	0.7014
Docetaxel + NSAA + ADT	149	94 (63.1%)	55 (36.9%)	10.33 (0.83)	5.55 [5.49; 7.10]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	72 (75.0%)	24 (25.0%)	12.59 (1.75)	2.84 [1.87; 5.55]	0.94 [0.53; 1.67]	0.8396	0.7014
Docetaxel + NSAA + ADT	22	15 (68.2%)	7 (31.8%)	6.79 (1.56)	4.34 [1.22; 5.59]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	41 (67.2%)	20 (32.8%)	13.32 (1.62)	11.10 [3.91; 16.39]	0.74 [0.46; 1.20]	0.2208	0.7923
Docetaxel + NSAA + ADT	48	32 (66.7%)	16 (33.3%)	7.20 (0.84)	5.55 [3.06; 8.51]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	29 (67.4%)	14 (32.6%)	10.88 (1.57)	8.11 [2.89; 14.06]	0.76 [0.41; 1.42]	0.3968	0.7923
Docetaxel + NSAA + ADT	24	16 (66.7%)	8 (33.3%)	7.12 (1.44)	5.39 [2.76; 5.59]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	136 (66.3%)	69 (33.7%)	18.98 (1.61)	8.31 [5.36; 13.60]	0.96 [0.71; 1.31]	0.8153	0.7923
Docetaxel + NSAA + ADT	99	61 (61.6%)	38 (38.4%)	10.81 (1.05)	5.59 [5.45; 8.51]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	121 (62.1%)	74 (37.9%)	21.22 (1.73)	11.04 [5.78; 14.09]	0.79 [0.52; 1.19]	0.2610	0.1485
Docetaxel + NSAA + ADT	45	28 (62.2%)	17 (37.8%)	10.03 (1.59)	5.49 [2.69; 11.10]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	85 (74.6%)	29 (25.4%)	12.81 (1.51)	5.59 [2.86; 8.64]	1.12 [0.82; 1.53]	0.4604	0.1485
Docetaxel + NSAA + ADT	126	81 (64.3%)	45 (35.7%)	9.53 (0.81)	5.55 [5.39; 6.05]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:33

TABLE 5.3.3.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Role Functioning - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	87.89 (23.12)	NE (NE)	-6.27 (1.14)	136	83.46 (28.00)	NE (NE)	-5.76 (1.43)	-0.51 [-4.11, 3.09], 0.780	-0.03 [-0.25, 0.19]
Day 29	181	88.03 (22.93)	89.040.80 (20.21)	(1.54)	119	82.08 (29.16)	82.35 (25.79)	-3.27 (1.88)	4.08 [-0.69, 8.85], 0.094	0.20 [-0.03, 0.43]
Week 12	180	87.85 (23.23)	85.46 (21.58)	-2.63 (1.54)	126	85.30 (27.02)	78.31 (25.76)	-8.68 (1.85)	6.05 [1.33, 10.77], 0.012	0.29 [0.06, 0.52]
Week 24	173	88.22 (22.88)	86.51 (22.18)	-1.95 (1.56)	123	85.37 (26.62)	70.87 (28.36)	-15.83 (1.86)	13.88 [9.11, 18.64], <.001	0.67 [0.43, 0.91]
Week 36	168	89.05 (21.67)	84.13 (22.91)	-5.44 (1.58)	115	86.96 (24.46)	80.00 (24.30)	-7.40 (1.90)	1.96 [-2.89, 6.81], 0.428	0.10 [-0.14, 0.33]
Week 48	157	90.76 (20.27)	84.18 (22.31)	-6.52 (1.61)	104	85.87 (26.73)	80.45 (24.63)	-6.43 (1.97)	-0.09 [-5.09, 4.91], 0.972	0.00 [-0.25, 0.24]
Week 60	155	89.35 (21.48)	82.47 (23.93)	-6.98 (1.62)	95	86.63 (24.85)	84.74 (19.24)	-2.92 (2.02)	-4.06 [-9.15, 1.02], 0.117	-0.20 [-0.46, 0.05]
Week 72	147	90.43 (21.04)	83.22 (25.77)	-7.58 (1.65)	81	88.41 (23.67)	79.42 (25.31)	-8.16 (2.13)	0.58 [-4.71, 5.87], 0.829	0.03 [-0.24, 0.30]
Week 84	143	90.39 (21.19)	84.85 (23.31)	-6.31 (1.66)	73	87.44 (24.97)	82.88 (21.33)	-4.78 (2.21)	-1.53 [-6.95, 3.90], 0.581	-0.08 [-0.36, 0.20]
Week 96	133	90.67 (21.29)	82.83 (24.95)	-7.90 (1.70)	70	86.62 (25.91)	81.19 (25.21)	-7.24 (2.24)	-0.67 [-6.20, 4.86], 0.813	-0.03 [-0.32, 0.25]
Week 108	110	90.45 (21.94)	80.91 (28.81)	-9.50 (1.81)	56	86.90 (27.65)	85.71 (20.46)	-3.31 (2.43)	-6.19 [-12.14, - 0.24], 0.042	-0.33 [-0.66, - 0.01]
Week 120	101	90.76 (21.28)	82.01 (27.96)	-8.93 (1.87)	38	86.84 (27.44)	86.40 (21.52)	-3.09 (2.83)	-5.84 [-12.49, 0.81], 0.085	-0.33 [-0.70, 0.05]
Week 132	88	88.64 (23.24)	81.44 (26.19)	-8.08 (1.95)	34	87.75 (26.05)	83.82 (23.39)	-6.63 (2.96)	-1.44 [-8.39, 5.51], 0.684	-0.08 [-0.48, 0.31]
Week 144	71	86.62 (25.14)	77.93 (28.56)	-9.63 (2.12)	24	91.67 (26.01)	91.670.35 (13.00)	(3.43)	-9.98 [-17.89, - 2.07], 0.013	-0.58 [-1.05, - 0.11]
Week 156	65	88.72 (24.14)	82.05 (23.99)	-7.10 (2.19)	17	100.00 (0.00)	89.22 (14.36)	-3.19 (4.09)	-3.91 [-13.00, 5.17], 0.399	-0.23 [-0.76, 0.31]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:34

TABLE 5.3.3.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Role Functioning - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	85.04 (24.51)	NE (NE)	-12.77 (2.21)	18	91.67 (18.30)	NE (NE)	-9.91 (4.91)	-2.86 [-13.55, 7.84], 0.597	-0.13 [-0.64, 0.37]
Day 29	83	86.35 (24.02)	78.92 (27.31)	-6.87 (2.87)	17	91.18 (18.74)	87.25 (16.17)	-1.34 (6.36)	-5.53 [-19.26, 8.20], 0.429	-0.21 [-0.73, 0.31]
Week 12	83	84.54 (24.94)	72.89 (30.66)	-12.83 (2.87)	17	95.10 (11.43)	85.29 (15.46)	-4.56 (6.38)	-8.27 [-22.09, 5.54], 0.240	-0.31 [-0.83, 0.21]
Week 24	80	84.38 (25.07)	75.21 (30.47)	-11.18 (2.91)	17	91.18 (18.74)	62.75 (33.61)	-26.84 (6.37)	15.67 [1.86, 29.47], 0.026	0.59 [0.06, 1.12]
Week 36	81	84.98 (24.95)	72.63 (29.62)	-13.76 (2.90)	15	92.22 (18.76)	84.44 (18.33)	-8.14 (6.60)	-5.63 [-19.83, 8.58], 0.436	-0.22 [-0.77, 0.34]
Week 48	74	84.22 (25.69)	77.48 (27.37)	-9.45 (2.97)	16	92.71 (18.23)	81.25 (24.25)	-9.56 (6.49)	0.11 [-13.98, 14.20], 0.988	0.00 [-0.54, 0.54]
Week 60	68	84.54 (25.30)	73.28 (30.49)	-14.62 (3.05)	13	91.03 (19.97)	78.21 (20.84)	-12.33 (6.88)	-2.29 [-17.12, 12.54], 0.761	-0.09 [-0.68, 0.50]
Week 72	72	84.72 (25.75)	71.99 (31.63)	-15.61 (3.00)	14	91.67 (19.34)	77.38 (21.29)	-11.95 (6.74)	-3.65 [-18.18, 10.88], 0.621	-0.14 [-0.72, 0.43]
Week 84	68	84.31 (25.58)	73.53 (30.64)	-13.89 (3.05)	12	90.28 (20.67)	77.78 (12.97)	-7.15 (7.04)	-6.74 [-21.84, 8.36], 0.381	-0.27 [-0.89, 0.34]
Week 96	65	84.85 (25.10)	71.28 (28.79)	-16.70 (3.08)	11	90.28 (20.67)	78.79 (23.68)	-7.32 (7.23)	-9.39 [-24.85, 6.08], 0.233	-0.38 [-1.03, 0.26]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:34

TABLE 5.3.3.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Role Functioning - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	87.96 (20.84)	NE (NE)	-5.68 (1.96)	44	83.71 (23.70)	NE (NE)	-8.50 (2.30)	2.83 [-3.16, 8.81], 0.350	0.19 [-0.21, 0.59]
Day 29	52	87.50 (21.10)	87.82 (20.90)	-0.79 (2.84)	38	82.02 (24.62)	82.02 (21.00)	-3.91 (3.33)	3.12 [-5.45, 11.69], 0.474	0.15 [-0.27, 0.57]
Week 12	50	87.33 (21.44)	85.00 (21.63)	-3.66 (2.89)	41	86.59 (21.48)	73.17 (28.60)	-14.60 (3.20)	10.94 [2.48, 19.39], 0.011	0.53 [0.11, 0.95]
Week 24	48	88.19 (19.13)	85.07 (23.12)	-4.42 (2.93)	41	85.77 (22.84)	67.89 (26.97)	-19.33 (3.22)	14.91 [6.38, 23.44], <.001	0.72 [0.29, 1.15]
Week 36	48	88.89 (18.94)	85.42 (20.23)	-4.87 (2.93)	36	89.35 (17.89)	77.31 (25.56)	-11.63 (3.36)	6.76 [-2.00, 15.52], 0.130	0.33 [-0.10, 0.77]
Week 48	44	92.05 (15.03)	86.74 (19.88)	-5.01 (3.04)	30	88.89 (19.74)	73.89 (25.02)	-13.55 (3.60)	8.55 [-0.72, 17.81], 0.070	0.42 [-0.05, 0.89]
Week 60	41	90.65 (17.50)	83.74 (19.18)	-8.41 (3.11)	27	87.65 (20.46)	81.48 (18.10)	-5.09 (3.76)	-3.32 [-12.91, 6.26], 0.496	-0.17 [-0.65, 0.32]
Week 72	44	90.53 (17.39)	83.33 (20.96)	-7.69 (3.03)	22	94.70 (11.94)	81.82 (19.18)	-5.75 (4.13)	-1.94 [-11.94, 8.07], 0.704	-0.10 [-0.61, 0.41]
Week 84	43	90.31 (17.53)	82.95 (21.67)	-7.66 (3.05)	21	92.86 (13.51)	81.75 (18.93)	-4.91 (4.17)	-2.75 [-12.87, 7.37], 0.593	-0.14 [-0.66, 0.38]
Week 96	39	91.88 (15.23)	85.47 (18.41)	-6.66 (3.19)	18	93.52 (12.96)	79.63 (25.92)	-8.26 (4.45)	1.60 [-9.05, 12.26], 0.768	0.08 [-0.48, 0.64]
Week 108	35	90.95 (15.83)	82.86 (21.95)	-7.59 (3.30)	13	96.15 (9.99)	89.74 (14.50)	2.00 (5.17)	-9.59 [-21.53, 2.34], 0.115	-0.50 [-1.15, 0.14]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:34

TABLE 5.3.3.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Role Functioning - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	91.06 (17.12)	NE (NE)	-9.97 (2.49)	21	84.13 (32.26)	NE (NE)	-11.09 (3.53)	1.13 [-7.53, 9.78], 0.796	0.07 [-0.46, 0.59]
Day 29	40	90.83 (17.28)	88.75 (19.02)	-2.04 (3.23)	17	80.39 (34.98)	80.39 (29.60)	-2.42 (4.88)	0.38 [-11.19, 11.95], 0.948	0.02 [-0.55, 0.59]
Week 12	39	91.03 (17.46)	84.19 (25.35)	-6.14 (3.27)	19	88.33 (26.55)	72.81 (30.03)	-15.15 (4.66)	9.01 [-2.24, 20.26], 0.116	0.43 [-0.12, 0.99]
Week 24	37	90.54 (17.80)	82.43 (27.20)	-8.94 (3.32)	18	87.04 (27.75)	57.41 (30.90)	-32.02 (4.74)	23.07 [11.63, 34.51], <.001	1.12 [0.52, 1.72]
Week 36	36	91.20 (17.59)	73.61 (28.28)	-17.42 (3.35)	18	87.04 (27.75)	73.15 (31.90)	-15.02 (4.74)	-2.40 [-13.88, 9.08], 0.681	-0.12 [-0.68, 0.45]
Week 48	33	91.41 (17.74)	81.82 (22.19)	-9.92 (3.44)	18	87.04 (27.75)	77.78 (25.57)	-10.48 (4.75)	0.56 [-11.04, 12.15], 0.924	0.03 [-0.55, 0.60]
Week 60	30	92.47 (16.58)	82.78 (25.33)	-11.04 (3.55)	12	88.46 (24.89)	88.89 (17.88)	-4.94 (5.39)	-6.10 [-18.85, 6.65], 0.347	-0.31 [-0.99, 0.36]
Week 72	30	92.22 (17.90)	84.44 (21.86)	-9.51 (3.55)	15	84.44 (29.86)	81.11 (26.63)	-5.36 (5.05)	-4.15 [-16.36, 8.06], 0.504	-0.21 [-0.83, 0.41]
Week 84	28	95.83 (11.68)	86.31 (22.70)	-9.16 (3.71)	12	90.28 (25.08)	86.11 (21.12)	-2.71 (5.38)	-6.45 [-19.33, 6.44], 0.325	-0.33 [-1.01, 0.35]
Week 96	27	95.68 (11.87)	83.33 (22.65)	-15.54 (3.75)	12	91.03 (24.17)	79.17 (27.64)	-11.75 (5.38)	-3.79 [-16.72, 9.14], 0.565	-0.20 [-0.88, 0.49]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:34

TABLE 5.3.3.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Role Functioning - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	85.79 (25.47)	NE (NE)	-8.51 (1.35)	89	84.83 (27.71)	NE (NE)	-4.51 (2.01)	-4.00 [-8.77, 0.77], 0.100	-0.21 [-0.47, 0.04]
Day 29	172	86.72 (25.04)	84.59 (24.58)	-1.76 (1.76)	81	84.35 (28.49)	83.95 (25.61)	-2.02 (2.55)	0.26 [-5.83, 6.35], 0.934	0.01 [-0.25, 0.28]
Week 12	174	85.71 (25.57)	79.89 (26.41)	-6.36 (1.76)	83	85.94 (27.85)	83.53 (20.58)	-3.11 (2.54)	-3.24 [-9.31, 2.83], 0.295	-0.14 [-0.40, 0.12]
Week 24	168	85.90 (25.78)	82.44 (26.00)	-4.05 (1.78)	81	86.01 (27.06)	73.66 (29.09)	-12.44 (2.56)	8.39 [2.28, 14.50], 0.007	0.36 [0.10, 0.63]
Week 36	165	86.65 (24.77)	80.40 (26.48)	-6.90 (1.79)	76	86.84 (25.58)	83.77 (20.00)	-3.27 (2.61)	-3.63 [-9.83, 2.57], 0.251	-0.16 [-0.43, 0.11]
Week 48	154	87.10 (24.73)	80.74 (25.65)	-7.46 (1.82)	72	85.84 (27.73)	84.03 (23.64)	-2.87 (2.65)	-4.59 [-10.90, 1.71], 0.153	-0.20 [-0.48, 0.08]
Week 60	152	86.18 (24.92)	77.96 (28.16)	-9.25 (1.83)	69	86.71 (25.82)	84.06 (20.30)	-2.66 (2.68)	-6.59 [-12.96, - 0.22], 0.043	-0.29 [-0.58, - 0.01]
Week 72	145	87.21 (24.99)	77.36 (31.10)	-10.79 (1.85)	58	87.85 (24.14)	77.59 (26.22)	-9.95 (2.82)	-0.84 [-7.46, 5.78], 0.803	-0.04 [-0.34, 0.27]
Week 84	140	86.41 (25.48)	79.64 (28.28)	-8.59 (1.87)	52	85.26 (27.35)	81.41 (21.04)	-5.12 (2.92)	-3.47 [-10.27, 3.34], 0.318	-0.16 [-0.48, 0.16]
Week 96	132	86.44 (25.70)	76.26 (29.20)	-11.16 (1.90)	51	83.97 (28.19)	81.70 (24.33)	-5.75 (2.94)	-5.41 [-12.28, 1.46], 0.123	-0.25 [-0.58, 0.07]
Week 108	110	86.06 (26.95)	74.70 (31.34)	-11.55 (2.01)	43	83.33 (29.77)	82.95 (23.43)	-4.78 (3.11)	-6.77 [-14.03, 0.48], 0.067	-0.33 [-0.68, 0.03]
Week 120	102	85.78 (26.37)	76.14 (32.12)	-10.05 (2.06)	30	83.33 (28.70)	84.44 (22.29)	-1.82 (3.53)	-8.23 [-16.24, - 0.22], 0.044	-0.42 [-0.83, - 0.01]
Week 132	85	85.08 (26.57)	74.90 (29.28)	-11.20 (2.18)	25	81.33 (30.55)	80.67 (25.31)	-5.09 (3.78)	-6.11 [-14.66, 2.45], 0.162	-0.32 [-0.76, 0.13]
Week 144	75	83.33 (27.94)	73.56 (33.00)	-11.03 (2.28)	17	92.16 (24.38)	90.20 (14.50)	-0.68 (4.41)	-10.35 [-20.13, - 0.58], 0.038	-0.55 [-1.09, - 0.02]
Week 156	67	86.82 (26.20)	78.61 (27.03)	-8.96 (2.37)	13	98.72 (4.62)	87.18 (15.45)	-3.53 (5.02)	-5.43 [-16.30, 5.43], 0.327	-0.29 [-0.89, 0.30]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:34

TABLE 5.3.3.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Role Functioning - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	89.79 (20.45)	NE (NE)	-8.66 (1.30)	39	89.32 (22.13)	NE (NE)	-7.14 (2.83)	-1.53 [-7.66, 4.61], 0.624	-0.09 [-0.43, 0.26]
Day 29	165	89.90 (20.30)	88.08 (22.22)	-2.09 (1.72)	35	90.00 (22.58)	82.86 (29.28)	-7.96 (3.68)	5.87 [-2.11, 13.84], 0.149	0.27 [-0.10, 0.63]
Week 12	163	89.53 (20.82)	83.95 (23.63)	-6.11 (1.72)	37	91.44 (20.27)	81.53 (22.83)	-10.13 (3.63)	4.02 [-3.88, 11.92], 0.318	0.18 [-0.18, 0.54]
Week 24	161	90.17 (19.76)	85.92 (23.24)	-5.01 (1.73)	33	92.42 (20.45)	78.28 (23.38)	-14.87 (3.77)	9.86 [1.72, 18.00], 0.018	0.45 [0.07, 0.83]
Week 36	158	90.78 (19.18)	82.81 (25.75)	-8.94 (1.74)	31	90.86 (21.45)	86.56 (21.70)	-5.60 (3.84)	-3.33 [-11.61, 4.94], 0.429	-0.15 [-0.54, 0.23]
Week 48	146	91.61 (18.75)	85.05 (21.95)	-7.35 (1.78)	29	91.38 (21.65)	87.36 (20.73)	-5.50 (3.92)	-1.85 [-10.29, 6.60], 0.668	-0.09 [-0.49, 0.31]
Week 60	145	91.32 (18.80)	83.79 (24.05)	-8.43 (1.78)	29	90.23 (22.06)	89.08 (17.41)	-2.70 (3.92)	-5.73 [-14.18, 2.72], 0.183	-0.27 [-0.67, 0.13]
Week 72	147	91.95 (18.54)	82.99 (25.62)	-9.59 (1.78)	24	89.33 (23.51)	77.78 (30.16)	-12.17 (4.15)	2.58 [-6.28, 11.44], 0.568	0.13 [-0.31, 0.56]
Week 84	145	92.18 (18.33)	83.91 (25.34)	-9.14 (1.78)	25	89.33 (23.51)	84.67 (23.03)	-5.33 (4.10)	-3.80 [-12.57, 4.97], 0.395	-0.18 [-0.61, 0.24]
Week 96	135	91.97 (18.54)	81.73 (25.26)	-11.23 (1.82)	22	88.41 (24.33)	84.85 (21.77)	-5.95 (4.27)	-5.28 [-14.40, 3.84], 0.256	-0.26 [-0.71, 0.19]
Week 108	115	92.03 (19.16)	79.86 (28.91)	-12.40 (1.91)	18	88.89 (26.20)	85.19 (21.30)	-7.63 (4.56)	-4.78 [-14.48, 4.93], 0.334	-0.24 [-0.74, 0.25]
Week 120	104	89.74 (21.58)	80.13 (29.93)	-10.92 (1.97)	15	90.00 (26.58)	91.11 (19.79)	-1.86 (4.87)	-9.06 [-19.36, 1.24], 0.085	-0.47 [-1.02, 0.07]
Week 132	84	89.22 (21.78)	79.17 (25.33)	-12.75 (2.11)	13	88.46 (28.37)	85.90 (19.06)	-5.93 (5.13)	-6.82 [-17.69, 4.05], 0.219	-0.36 [-0.95, 0.22]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:35

TABLE 5.3.3.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Role Functioning - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	82.38 (27.43)	NE (NE)	-8.18 (1.71)	115	82.75 (28.52)	NE (NE)	-4.70 (1.71)	-3.48 [-8.24, 1.28], 0.151	-0.19 [-0.46, 0.07]
Day 29	99	83.50 (27.09)	82.15 (24.19)	-1.49 (2.27)	101	80.88 (29.61)	83.000.21 (23.21)	(2.22)	-1.70 [-7.94, 4.53], 0.592	-0.08 [-0.35, 0.20]
Week 12	100	82.33 (27.51)	77.50 (27.77)	-6.05 (2.27)	106	84.74 (27.39)	78.30 (25.53)	-5.92 (2.19)	-0.13 [-6.32, 6.06], 0.966	-0.01 [-0.28, 0.27]
Week 24	92	81.54 (28.39)	77.72 (28.63)	-5.44 (2.33)	107	84.11 (27.03)	67.29 (30.19)	-16.01 (2.18)	10.56 [4.30, 16.83], <.001	0.47 [0.19, 0.75]
Week 36	91	82.42 (27.37)	76.19 (25.48)	-7.49 (2.34)	99	86.53 (24.59)	78.62 (24.05)	-6.08 (2.24)	-1.41 [-7.78, 4.96], 0.663	-0.06 [-0.35, 0.22]
Week 48	85	83.53 (26.79)	76.86 (26.98)	-7.82 (2.39)	91	85.33 (26.94)	78.39 (25.28)	-5.86 (2.30)	-1.97 [-8.48, 4.54], 0.553	-0.09 [-0.38, 0.21]
Week 60	78	81.41 (27.78)	72.01 (28.87)	-12.35 (2.46)	79	86.04 (25.08)	82.07 (19.93)	-2.65 (2.41)	-9.71 [-16.48, - 2.94], 0.005	-0.45 [-0.76, - 0.13]
Week 72	72	81.74 (28.49)	72.45 (32.04)	-11.96 (2.52)	71	88.73 (23.02)	79.58 (22.75)	-5.74 (2.51)	-6.22 [-13.23, 0.78], 0.081	-0.29 [-0.62, 0.04]
Week 84	66	80.35 (28.86)	75.25 (27.77)	-8.29 (2.60)	60	87.22 (24.81)	81.11 (19.28)	-3.54 (2.66)	-4.75 [-12.07, 2.57], 0.203	-0.23 [-0.58, 0.13]
Week 96	63	81.75 (28.82)	73.28 (29.11)	-10.22 (2.64)	59	86.67 (25.64)	79.38 (25.96)	-6.17 (2.67)	-4.05 [-11.43, 3.33], 0.282	-0.19 [-0.55, 0.16]
Week 108	53	81.13 (29.96)	72.01 (29.74)	-9.92 (2.80)	45	85.56 (27.89)	84.44 (22.30)	-1.12 (2.94)	-8.80 [-16.78, - 0.82], 0.031	-0.43 [-0.84, - 0.03]
Week 120	45	80.74 (28.86)	71.48 (31.31)	-11.09 (2.97)	28	83.33 (27.96)	82.74 (21.02)	-2.67 (3.55)	-8.43 [-17.51, 0.65], 0.069	-0.43 [-0.91, 0.04]
Week 132	39	81.62 (29.32)	72.22 (32.29)	-8.84 (3.13)	25	86.00 (25.77)	82.00 (24.49)	-5.84 (3.73)	-3.00 [-12.56, 6.56], 0.538	-0.16 [-0.66, 0.35]
Week 144	37	80.63 (29.79)	74.77 (33.25)	-5.53 (3.20)	16	93.75 (20.97)	89.58 (13.44)	-0.71 (4.59)	-4.82 [-15.88, 6.24], 0.393	-0.25 [-0.84, 0.34]
Week 156	29	76.44 (32.28)	72.99 (32.25)	-8.04 (3.59)	13	98.72 (4.62)	87.18 (15.45)	-3.73 (5.16)	-4.31 [-16.97, 8.35], 0.504	-0.22 [-0.87, 0.44]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:35

TABLE 5.3.3.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Role Functioning - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.3066
Geographic Region	0.2531
Volume of Disease	0.5705

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:35

TABLE 5.3.4.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Emotional Functioning (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	107 (50.2%)	106 (49.8%)	24.32 (1.47)	19.55 [11.27; 30.49]	0.92 [0.68; 1.25]	0.6079	0.3226
Docetaxel + NSAA + ADT	149	73 (49.0%)	76 (51.0%)	16.07 (0.97)	14.09 [11.01; 27.63]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	55 (57.3%)	41 (42.7%)	14.16 (1.06)	13.96 [8.31; 19.58]	1.34 [0.68; 2.64]	0.3910	0.3226
Docetaxel + NSAA + ADT	22	10 (45.5%)	12 (54.5%)	16.82 (2.31)	24.90 [5.59; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	37 (60.7%)	24 (39.3%)	13.89 (1.51)	10.84 [5.78; 19.61]	1.00 [0.60; 1.65]	0.9993	0.6469
Docetaxel + NSAA + ADT	48	27 (56.3%)	21 (43.8%)	13.97 (1.69)	10.05 [6.05; 22.18]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	24 (55.8%)	19 (44.2%)	21.21 (2.75)	13.83 [8.31; NE]	0.79 [0.41; 1.53]	0.4877	0.6469
Docetaxel + NSAA + ADT	24	15 (62.5%)	9 (37.5%)	14.61 (2.31)	11.76 [5.39; 27.63]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	101 (49.3%)	104 (50.7%)	24.91 (1.50)	19.55 [13.86; 33.22]	1.15 [0.80; 1.66]	0.4557	0.6469
Docetaxel + NSAA + ADT	99	41 (41.4%)	58 (58.6%)	16.53 (1.07)	24.90 [13.80; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	98 (50.3%)	97 (49.7%)	24.89 (1.51)	19.61 [13.83; 33.22]	1.08 [0.65; 1.78]	0.7789	0.8873
Docetaxel + NSAA + ADT	45	18 (40.0%)	27 (60.0%)	11.29 (1.07)	NE [8.28; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	64 (56.1%)	50 (43.9%)	15.63 (1.22)	13.60 [8.31; 19.42]	1.14 [0.81; 1.61]	0.4611	0.8873
Docetaxel + NSAA + ADT	126	65 (51.6%)	61 (48.4%)	16.08 (1.03)	14.13 [10.05; 24.87]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:35

TABLE 5.3.4.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Emotional Functioning - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	83.20 (16.60)	NE (NE) -1.46 (0.90)	137	82.81 (18.90)	NE (NE) -0.06 (1.11)	-1.41 [-4.22, 1.40], 0.325	-0.11 [-0.33, 0.11]
Day 29	181	83.47 (16.22)	83.87 (18.52) 0.68 (1.17)	121	81.50 (19.52)	81.96 (19.20) -0.21 (1.41)	0.89 [-2.71, 4.48], 0.629	0.06 [-0.17, 0.29]
Week 12	181	83.06 (16.73)	84.04 (16.66) 0.92 (1.17)	128	83.88 (17.70)	84.31 (16.62) 0.41 (1.39)	0.51 [-3.06, 4.08], 0.780	0.03 [-0.19, 0.26]
Week 24	174	82.90 (16.79)	82.66 (18.27) -0.74 (1.18)	124	83.89 (17.41)	83.49 (17.58) -0.21 (1.40)	-0.54 [-4.14, 3.07], 0.770	-0.03 [-0.26, 0.20]
Week 36	169	83.28 (16.55)	82.02 (19.52) -1.77 (1.20)	116	83.72 (17.59)	83.00 (18.46) -0.58 (1.43)	-1.20 [-4.86, 2.46], 0.522	-0.08 [-0.31, 0.16]
Week 48	157	83.65 (16.52)	82.91 (17.62) -1.75 (1.22)	106	82.65 (18.61)	82.68 (18.57) -0.81 (1.47)	-0.95 [-4.70, 2.80], 0.621	-0.06 [-0.31, 0.18]
Week 60	155	83.98 (15.75)	82.71 (18.84) -2.12 (1.23)	96	82.93 (16.36)	84.17 (18.24) 0.17 (1.52)	-2.29 [-6.11, 1.54], 0.241	-0.15 [-0.41, 0.10]
Week 72	148	83.56 (16.14)	83.11 (19.37) -1.36 (1.24)	81	85.47 (15.09)	84.98 (17.25) -0.98 (1.60)	-0.38 [-4.36, 3.59], 0.851	-0.03 [-0.30, 0.25]
Week 84	144	84.61 (15.46)	84.72 (17.82) -0.90 (1.25)	73	82.00 (16.77)	82.76 (19.80) -1.18 (1.65)	0.28 [-3.80, 4.36], 0.893	0.02 [-0.26, 0.30]
Week 96	133	84.45 (16.08)	82.10 (21.10) -3.08 (1.28)	71	83.49 (16.74)	83.57 (17.98) -1.35 (1.67)	-1.73 [-5.86, 2.40], 0.412	-0.12 [-0.41, 0.17]
Week 108	110	83.64 (16.30)	82.55 (21.27) -2.28 (1.36)	56	84.13 (15.97)	84.97 (16.70) -0.95 (1.81)	-1.33 [-5.77, 3.10], 0.556	-0.10 [-0.42, 0.23]
Week 120	100	84.79 (14.79)	83.44 (18.55) -2.35 (1.40)	38	82.31 (16.88)	84.14 (15.08) -1.75 (2.09)	-0.60 [-5.55, 4.34], 0.812	-0.05 [-0.42, 0.33]
Week 132	88	83.78 (14.91)	83.52 (19.49) -0.89 (1.46)	34	80.72 (16.74)	88.97 (12.60) 3.24 (2.19)	-4.13 [-9.30, 1.03], 0.117	-0.31 [-0.71, 0.08]
Week 144	69	82.67 (16.52)	81.04 (19.85) -3.50 (1.59)	24	83.45 (16.80)	88.89 (12.20) 2.49 (2.51)	-5.98 [-11.82, -0.15], 0.044	-0.47 [-0.94, 0.00]
Week 156	65	82.99 (17.13)	82.18 (19.65) -1.34 (1.63)	17	82.52 (18.55)	88.24 (12.86) 0.93 (2.92)	-2.27 [-8.82, 4.27], 0.496	-0.18 [-0.72, 0.35]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:36

TABLE 5.3.4.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Emotional Functioning - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	86.27 (18.91)	NE (NE)	-2.14 (1.06)	20	85.00 (9.97)	NE (NE)	1.18 (2.23)	-3.32 [-8.22, 1.59], 0.183	-0.33 [-0.81, 0.16]
Day 29	83	85.94 (19.26)	86.91 (17.01)	0.66 (1.51)	19	85.53 (9.95)	84.65 (9.73)	-0.75 (3.15)	1.41 [-5.46, 8.28], 0.687	0.10 [-0.40, 0.60]
Week 12	83	86.35 (19.33)	85.64 (18.05)	-1.08 (1.51)	19	84.65 (10.12)	86.70 (11.17)	1.45 (3.15)	-2.53 [-9.40, 4.34], 0.469	-0.18 [-0.68, 0.32]
Week 24	80	86.46 (19.55)	84.31 (22.35)	-2.77 (1.53)	19	85.09 (10.24)	78.65 (18.89)	-6.53 (3.15)	3.77 [-3.13, 10.66], 0.283	0.27 [-0.23, 0.77]
Week 36	81	86.21 (19.55)	85.15 (16.60)	-1.56 (1.52)	16	85.78 (10.53)	89.06 (16.87)	1.08 (3.35)	-2.64 [-9.86, 4.59], 0.473	-0.19 [-0.73, 0.34]
Week 48	75	86.22 (20.02)	85.78 (19.50)	-1.13 (1.56)	18	85.19 (10.52)	89.04 (8.81)	3.09 (3.21)	-4.22 [-11.25, 2.81], 0.238	-0.31 [-0.82, 0.21]
Week 60	69	86.84 (18.27)	85.39 (16.99)	-1.53 (1.61)	13	85.71 (9.49)	93.59 (11.36)	5.73 (3.61)	-7.26 [-15.02, 0.49], 0.066	-0.55 [-1.15, 0.05]
Week 72	72	86.11 (20.46)	82.79 (21.53)	-3.76 (1.59)	15	86.11 (9.27)	87.22 (11.73)	0.50 (3.43)	-4.26 [-11.68, 3.16], 0.260	-0.32 [-0.87, 0.24]
Week 84	68	86.15 (20.34)	83.29 (17.50)	-3.85 (1.62)	13	86.54 (9.34)	90.38 (12.66)	4.29 (3.60)	-8.14 [-15.90, -0.38], 0.040	-0.62 [-1.22, -0.02]
Week 96	66	85.23 (20.87)	82.37 (19.77)	-4.24 (1.64)	12	86.54 (9.34)	88.89 (11.42)	1.72 (3.71)	-5.96 [-13.93, 2.02], 0.143	-0.45 [-1.07, 0.16]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:36

TABLE 5.3.4.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Emotional Functioning - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	85.55 (14.55)	NE (NE)	-3.18 (1.51)	44	86.43 (12.92)	NE (NE)	-2.21 (1.75)	-0.97 [-5.56, 3.62], 0.675	-0.08 [-0.48, 0.31]
Day 29	52	85.15 (14.67)	84.94 (15.57)	-0.38 (2.08)	38	85.38 (13.29)	85.31 (14.94)	-0.85 (2.38)	0.47 [-5.74, 6.68], 0.882	0.03 [-0.39, 0.45]
Week 12	50	85.22 (14.57)	83.50 (14.82)	-2.34 (2.11)	41	87.67 (12.45)	84.55 (15.09)	-2.20 (2.33)	-0.14 [-6.33, 6.05], 0.965	-0.01 [-0.42, 0.40]
Week 24	48	85.13 (14.65)	83.33 (18.51)	-3.02 (2.14)	41	87.06 (12.45)	84.35 (19.29)	-2.82 (2.33)	-0.20 [-6.43, 6.02], 0.949	-0.01 [-0.43, 0.40]
Week 36	48	85.65 (14.11)	82.06 (20.46)	-4.32 (2.14)	36	88.50 (10.50)	84.80 (16.20)	-3.24 (2.45)	-1.08 [-7.48, 5.32], 0.741	-0.07 [-0.50, 0.36]
Week 48	44	86.05 (13.50)	84.09 (16.94)	-3.75 (2.20)	30	87.04 (11.21)	86.39 (12.66)	-1.60 (2.60)	-2.15 [-8.84, 4.54], 0.528	-0.15 [-0.61, 0.32]
Week 60	41	86.04 (13.83)	83.06 (17.60)	-5.15 (2.25)	27	87.45 (10.32)	90.23 (11.20)	0.83 (2.70)	-5.98 [-12.89, 0.93], 0.090	-0.42 [-0.91, 0.08]
Week 72	44	86.05 (13.50)	86.55 (17.16)	-1.27 (2.20)	22	89.39 (9.68)	87.50 (13.79)	-2.07 (2.92)	0.80 [-6.40, 8.00], 0.827	0.06 [-0.46, 0.57]
Week 84	43	86.69 (12.95)	83.72 (16.46)	-4.83 (2.21)	21	87.83 (9.56)	84.13 (19.70)	-4.95 (2.96)	0.12 [-7.14, 7.39], 0.973	0.01 [-0.51, 0.53]
Week 96	39	86.61 (13.41)	85.26 (17.36)	-3.86 (2.29)	18	88.58 (9.76)	84.26 (15.89)	-5.06 (3.14)	1.20 [-6.44, 8.84], 0.757	0.09 [-0.47, 0.65]
Week 108	35	85.79 (13.44)	85.48 (15.31)	-2.91 (2.37)	13	88.03 (10.29)	88.46 (12.05)	-0.12 (3.57)	-2.78 [-11.21, 5.64], 0.517	-0.21 [-0.84, 0.43]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:36

TABLE 5.3.4.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Emotional Functioning - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	87.80 (15.15)	NE (NE) / -3.51 (1.74)	23	85.87 (15.78)	NE (NE) / -1.71 (2.33)	-1.80 [-7.64, 4.03], 0.538	-0.16 [-0.67, 0.36]
Day 29	40	87.50 (15.21)	86.11 (20.59) / -1.38 (2.27)	19	84.65 (16.50)	84.65 (16.26) / 0.22 (3.20)	-1.59 [-9.34, 6.15], 0.685	-0.11 [-0.66, 0.44]
Week 12	39	87.82 (15.28)	88.89 / 1.40 (2.29)	22	87.50 (14.03)	86.99 (15.56) / -0.40 (3.06)	1.80 [-5.76, 9.36], 0.638	0.12 [-0.40, 0.65]
Week 24	37	87.61 (15.67)	83.41 (18.91) / -5.18 (2.33)	20	88.33 (14.41)	79.31 (16.75) / -7.94 (3.15)	2.76 [-4.98, 10.51], 0.482	0.19 [-0.35, 0.74]
Week 36	36	88.19 (15.48)	82.64 (17.64) / -6.10 (2.36)	20	87.08 (14.43)	82.08 (19.55) / -4.91 (3.15)	-1.20 [-8.97, 6.58], 0.762	-0.08 [-0.63, 0.46]
Week 48	33	87.37 (16.15)	85.10 (15.56) / -3.77 (2.42)	20	88.33 (14.41)	87.08 (17.62) / 0.03 (3.16)	-3.80 [-11.64, 4.05], 0.341	-0.26 [-0.82, 0.29]
Week 60	31	87.90 (15.34)	84.41 (17.31) / -4.73 (2.47)	14	87.50 (16.26)	91.07 (18.33) / 1.43 (3.53)	-6.16 [-14.65, 2.33], 0.154	-0.45 [-1.09, 0.19]
Week 72	30	88.06 (15.58)	86.11 (18.99) / -3.81 (2.49)	16	88.02 (15.51)	85.42 (18.13) / -4.02 (3.38)	0.21 [-8.07, 8.49], 0.960	0.02 [-0.59, 0.62]
Week 84	28	88.39 (15.44)	85.91 (15.36) / -5.29 (2.55)	13	85.90 (16.45)	91.67 (18.94) / 3.03 (3.63)	-8.32 [-17.06, 0.42], 0.062	-0.61 [-1.29, 0.06]
Week 96	27	88.27 (15.72)	88.58 (13.31) / -2.75 (2.58)	14	86.90 (15.58)	85.12 (18.25) / -2.79 (3.53)	0.04 [-8.58, 8.66], 0.993	0.00 [-0.64, 0.65]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:36

TABLE 5.3.4.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Emotional Functioning - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	82.95 (18.53)	NE (NE) / -0.72 (0.91)	90	80.74 (20.32)	NE (NE) / 1.17 (1.34)	-1.89 [-5.08, 1.29], 0.243	-0.15 [-0.40, 0.10]
Day 29	172	83.22 (18.34)	84.50 / 1.49 (1.19)	83	79.92 (20.78)	80.42 / -0.32 (1.71)	1.81 [-2.29, 5.91], 0.386	0.12 [-0.15, 0.38]
Week 12	175	82.94 (18.80)	83.87 / 0.92 (1.19)	84	81.25 (18.96)	84.03 / 1.79 (1.71)	-0.87 [-4.96, 3.21], 0.675	-0.06 [-0.32, 0.20]
Week 24	169	82.92 (18.89)	83.09 / 0.13 (1.20)	82	81.50 (18.52)	82.96 / 1.11 (1.72)	-0.98 [-5.10, 3.13], 0.640	-0.06 [-0.33, 0.20]
Week 36	166	82.97 (18.81)	83.40 / 0.26 (1.21)	76	81.06 (19.20)	83.66 / 1.63 (1.76)	-1.37 [-5.55, 2.82], 0.521	-0.09 [-0.36, 0.18]
Week 48	155	83.42 (19.04)	83.49 / -0.24 (1.23)	74	79.95 (19.94)	81.53 / 0.10 (1.77)	-0.34 [-4.58, 3.90], 0.876	-0.02 [-0.30, 0.26]
Week 60	152	83.92 (17.48)	83.48 / -0.20 (1.24)	68	80.80 (16.87)	82.15 / 0.62 (1.82)	-0.82 [-5.14, 3.50], 0.709	-0.05 [-0.34, 0.23]
Week 72	146	83.14 (19.06)	81.30 / -1.84 (1.25)	58	83.47 (15.20)	84.48 / 0.63 (1.91)	-2.47 [-6.95, 2.01], 0.279	-0.17 [-0.47, 0.14]
Week 84	141	83.96 (18.50)	84.10 / 0.05 (1.27)	52	79.81 (17.34)	81.89 / 0.44 (1.98)	-0.39 [-5.00, 4.23], 0.869	-0.03 [-0.34, 0.29]
Week 96	133	83.44 (19.14)	79.99 / -3.21 (1.29)	51	81.57 (17.26)	84.15 / 1.04 (1.99)	-4.24 [-8.89, 0.40], 0.073	-0.29 [-0.62, 0.03]
Week 108	110	82.47 (19.81)	80.56 / -2.29 (1.36)	42	81.98 (16.95)	81.75 / -2.01 (2.12)	-0.29 [-5.23, 4.66], 0.910	-0.02 [-0.38, 0.34]
Week 120	101	82.22 (18.94)	82.65 / -0.88 (1.40)	30	80.83 (17.39)	85.83 / 1.48 (2.40)	-2.36 [-7.80, 3.08], 0.395	-0.18 [-0.58, 0.23]
Week 132	86	81.62 (19.04)	81.69 / -0.43 (1.48)	25	78.67 (17.69)	90.67 / 6.88 (2.57)	-7.30 [-13.12, -1.49], 0.014	-0.56 [-1.01, -0.10]
Week 144	73	81.22 (20.42)	79.07 / -2.93 (1.56)	17	79.90 (18.41)	88.73 / 3.59 (3.00)	-6.52 [-13.15, 0.11], 0.054	-0.51 [-1.05, 0.02]
Week 156	67	82.34 (21.44)	80.93 / -0.94 (1.61)	13	79.49 (20.02)	84.62 / -0.57 (3.36)	-0.36 [-7.68, 6.95], 0.922	-0.03 [-0.62, 0.56]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:37

TABLE 5.3.4.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Emotional Functioning - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	83.65 (17.13)	NE (NE)	-0.82 (0.91)	39	82.12 (17.24)	NE (NE)	0.17 (1.98)	-0.99 [-5.29, 3.31], 0.650	-0.08 [-0.43, 0.27]
Day 29	165	83.62 (17.11)	84.49 (18.52)	1.05 (1.20)	35	80.56 (17.36)	78.33 (19.09)	-3.01 (2.59)	4.06 [-1.55, 9.67], 0.156	0.26 [-0.10, 0.63]
Week 12	164	83.47 (17.28)	84.60 (17.19)	1.28 (1.21)	37	82.28 (17.45)	82.81 (15.79)	0.09 (2.55)	1.20 [-4.35, 6.74], 0.672	0.08 [-0.28, 0.43]
Week 24	161	83.42 (17.43)	83.20 (19.57)	-0.52 (1.21)	33	81.14 (17.93)	82.83 (17.05)	0.98 (2.65)	-1.50 [-7.22, 4.22], 0.606	-0.10 [-0.47, 0.28]
Week 36	159	83.79 (17.14)	82.81 (19.19)	-1.11 (1.22)	30	79.93 (17.83)	80.00 (20.13)	-2.43 (2.73)	1.32 [-4.55, 7.18], 0.659	0.09 [-0.30, 0.48]
Week 48	147	83.82 (17.21)	84.37 (17.10)	-0.49 (1.25)	29	79.69 (18.43)	80.84 (20.16)	-0.60 (2.76)	0.11 [-5.84, 6.05], 0.972	0.01 [-0.39, 0.41]
Week 60	146	84.51 (15.66)	84.27 (18.05)	-0.93 (1.25)	28	79.69 (18.43)	84.92 (19.47)	2.46 (2.78)	-3.38 [-9.38, 2.62], 0.269	-0.23 [-0.63, 0.18]
Week 72	147	83.54 (17.25)	82.58 (19.79)	-1.72 (1.25)	25	78.33 (18.63)	80.00 (20.55)	-1.59 (2.89)	-0.12 [-6.30, 6.05], 0.969	-0.01 [-0.43, 0.42]
Week 84	145	84.46 (16.57)	84.92 (16.87)	-0.48 (1.25)	25	78.78 (18.48)	83.67 (18.55)	0.91 (2.89)	-1.39 [-7.58, 4.80], 0.659	-0.09 [-0.52, 0.33]
Week 96	136	84.23 (17.20)	82.52 (20.52)	-2.55 (1.28)	22	78.74 (18.93)	81.44 (15.84)	-1.45 (3.00)	-1.10 [-7.52, 5.32], 0.737	-0.08 [-0.53, 0.37]
Week 108	114	83.53 (17.95)	82.33 (20.94)	-2.37 (1.34)	18	81.17 (18.22)	84.72 (12.21)	0.97 (3.21)	-3.34 [-10.16, 3.48], 0.336	-0.24 [-0.74, 0.26]
Week 120	103	84.24 (16.73)	84.09 (16.90)	-1.03 (1.39)	15	82.41 (19.06)	87.78 (11.73)	1.39 (3.42)	-2.42 [-9.67, 4.82], 0.512	-0.18 [-0.72, 0.36]
Week 132	85	83.56 (16.60)	83.43 (17.61)	-1.00 (1.48)	13	79.70 (19.09)	89.74 (10.84)	4.31 (3.61)	-5.31 [-12.97, 2.35], 0.174	-0.40 [-0.99, 0.18]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:37

TABLE 5.3.4.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Emotional Functioning - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	85.03 (17.87)	NE (NE)	-2.83 (1.17)	118	83.40 (18.31)	NE (NE)	-0.59 (1.15)	-2.25 [-5.48, 0.98], 0.171	-0.18 [-0.45, 0.08]
Day 29	99	85.30 (17.47)	85.38 (17.40)	0.23 (1.53)	105	82.54 (18.97)	83.65 (17.79)	0.28 (1.47)	-0.05 [-4.22, 4.13], 0.982	0.00 [-0.28, 0.27]
Week 12	100	85.11 (18.19)	84.44 (17.01)	-1.01 (1.53)	110	84.55 (16.74)	85.23 (16.11)	0.28 (1.45)	-1.29 [-5.43, 2.85], 0.540	-0.08 [-0.36, 0.19]
Week 24	93	85.07 (18.32)	83.15 (19.79)	-2.40 (1.56)	110	84.92 (16.18)	82.85 (18.05)	-2.08 (1.45)	-0.31 [-4.50, 3.88], 0.883	-0.02 [-0.30, 0.26]
Week 36	91	85.01 (18.42)	83.42 (17.76)	-2.20 (1.57)	102	85.21 (16.41)	84.83 (17.71)	-0.23 (1.49)	-1.97 [-6.22, 2.29], 0.365	-0.13 [-0.41, 0.15]
Week 48	85	85.62 (18.63)	82.91 (20.18)	-3.03 (1.61)	95	84.04 (17.39)	84.44 (16.79)	-0.52 (1.52)	-2.51 [-6.85, 1.84], 0.258	-0.17 [-0.46, 0.13]
Week 60	78	85.51 (18.27)	82.16 (18.79)	-3.41 (1.65)	81	84.57 (14.44)	85.43 (17.29)	-0.21 (1.60)	-3.21 [-7.72, 1.31], 0.164	-0.22 [-0.53, 0.09]
Week 72	73	86.11 (18.46)	83.87 (20.70)	-2.30 (1.69)	71	88.08 (11.60)	87.21 (14.49)	-0.70 (1.68)	-1.60 [-6.27, 3.06], 0.500	-0.11 [-0.44, 0.22]
Week 84	67	86.48 (18.37)	82.84 (19.40)	-4.08 (1.74)	61	84.29 (14.60)	84.02 (19.38)	-1.34 (1.76)	-2.74 [-7.59, 2.11], 0.268	-0.19 [-0.54, 0.15]
Week 96	63	85.76 (18.99)	81.48 (20.98)	-4.77 (1.77)	61	85.93 (14.15)	85.38 (17.72)	-1.12 (1.76)	-3.65 [-8.54, 1.25], 0.144	-0.26 [-0.61, 0.09]
Week 108	53	84.64 (18.99)	83.18 (20.44)	-2.49 (1.87)	44	85.19 (14.20)	83.90 (18.63)	-2.76 (1.98)	0.26 [-5.08, 5.60], 0.923	0.02 [-0.38, 0.42]
Week 120	45	85.80 (18.65)	81.54 (20.15)	-5.41 (1.98)	28	82.44 (14.41)	82.64 (16.14)	-3.91 (2.37)	-1.50 [-7.56, 4.57], 0.629	-0.12 [-0.59, 0.36]
Week 132	39	84.05 (19.22)	80.84 (22.21)	-3.31 (2.09)	25	81.67 (14.43)	89.67 (13.24)	2.83 (2.49)	-6.14 [-12.50, 0.22], 0.059	-0.48 [-0.99, 0.03]
Week 144	37	84.23 (19.72)	80.33 (21.86)	-3.21 (2.13)	16	86.46 (11.33)	91.15 (10.30)	1.83 (2.99)	-5.04 [-12.26, 2.17], 0.171	-0.40 [-1.00, 0.19]
Week 156	29	84.77 (21.49)	82.18 (20.86)	-2.31 (2.34)	13	87.18 (12.08)	89.10 (12.90)	-0.56 (3.28)	-1.75 [-9.67, 6.16], 0.664	-0.14 [-0.80, 0.51]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:37

TABLE 5.3.4.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Emotional Functioning - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.5439
Geographic Region	0.9994
Volume of Disease	0.5453

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:37

TABLE 5.3.5.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Cognitive Functioning (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	141 (66.2%)	72 (33.8%)	15.06 (1.28)	5.59 [3.78; 5.78]	1.05 [0.80; 1.37]	0.7376	0.2472
Docetaxel + NSAA + ADT	149	90 (60.4%)	59 (39.6%)	11.13 (0.94)	5.49 [3.06; 8.31]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	67 (69.8%)	29 (30.2%)	12.62 (1.40)	5.72 [2.83; 11.14]	1.58 [0.83; 3.01]	0.1622	0.2472
Docetaxel + NSAA + ADT	22	11 (50.0%)	11 (50.0%)	15.67 (2.88)	16.62 [1.08; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	42 (68.9%)	19 (31.1%)	11.38 (1.96)	2.96 [1.15; 5.78]	1.37 [0.83; 2.27]	0.2154	0.5240
Docetaxel + NSAA + ADT	48	26 (54.2%)	22 (45.8%)	6.27 (0.69)	4.90 [2.79; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	34 (79.1%)	9 (20.9%)	8.00 (1.31)	3.78 [2.60; 5.72]	1.37 [0.75; 2.49]	0.3029	0.5240
Docetaxel + NSAA + ADT	24	16 (66.7%)	8 (33.3%)	12.08 (2.35)	6.60 [2.66; 26.05]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	132 (64.4%)	73 (35.6%)	16.41 (1.32)	7.98 [5.55; 11.27]	1.00 [0.74; 1.37]	0.9792	0.5240
Docetaxel + NSAA + ADT	99	59 (59.6%)	40 (40.4%)	12.07 (1.23)	5.78 [3.02; 13.83]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	133 (68.2%)	62 (31.8%)	14.83 (1.30)	5.59 [3.09; 8.25]	1.28 [0.83; 1.99]	0.2676	0.4955
Docetaxel + NSAA + ADT	45	24 (53.3%)	21 (46.7%)	11.90 (1.62)	8.28 [4.90; 23.82]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	75 (65.8%)	39 (34.2%)	14.48 (1.66)	5.68 [2.86; 11.14]	1.06 [0.77; 1.46]	0.7343	0.4955
Docetaxel + NSAA + ADT	126	77 (61.1%)	49 (38.9%)	11.81 (1.10)	5.39 [2.96; 11.01]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:38

TABLE 5.3.5.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Cognitive Functioning - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	88.51 (14.88)	NE (NE)	-9.71 (0.92)	137	91.12 (15.92)	NE (NE)	-4.77 (1.14)	-4.94 [-7.83, -2.05], <.001	-0.38 [-0.60, -0.15]
Day 29	181	88.49 (14.94)	84.35 (18.52)	-4.75 (1.21)	121	90.63 (16.51)	87.74 (17.45)	-2.44 (1.45)	-2.32 [-6.01, 1.38], 0.219	-0.14 [-0.37, 0.09]
Week 12	181	88.21 (15.09)	82.32 (17.76)	-7.14 (1.21)	128	92.45 (13.37)	85.42 (18.47)	-6.63 (1.43)	-0.51 [-4.20, 3.18], 0.787	-0.03 [-0.26, 0.20]
Week 24	174	88.60 (14.97)	80.94 (18.42)	-8.38 (1.22)	124	92.47 (13.50)	86.56 (17.09)	-5.17 (1.44)	-3.22 [-6.94, 0.50], 0.090	-0.20 [-0.43, 0.03]
Week 36	169	88.76 (15.06)	80.28 (19.47)	-9.57 (1.23)	116	92.53 (14.30)	87.21 (17.36)	-4.89 (1.47)	-4.69 [-8.47, -0.91], 0.015	-0.29 [-0.53, -0.05]
Week 48	156	89.07 (15.06)	80.98 (18.40)	-9.60 (1.26)	106	92.14 (14.77)	86.01 (16.45)	-5.86 (1.51)	-3.73 [-7.60, 0.13], 0.058	-0.24 [-0.49, 0.01]
Week 60	155	89.35 (14.57)	79.68 (19.85)	-10.08 (1.26)	96	92.36 (12.07)	87.15 (16.31)	-5.00 (1.56)	-5.08 [-9.03, -1.13], 0.012	-0.33 [-0.58, -0.07]
Week 72	148	89.19 (15.04)	79.50 (19.16)	-10.45 (1.28)	82	94.51 (9.46)	86.99 (17.18)	-6.15 (1.65)	-4.30 [-8.43, -0.18], 0.041	-0.28 [-0.55, -0.01]
Week 84	143	89.70 (14.75)	81.59 (19.15)	-9.24 (1.29)	72	94.06 (10.16)	87.50 (15.26)	-4.76 (1.72)	-4.48 [-8.72, -0.24], 0.038	-0.30 [-0.58, -0.01]
Week 96	134	89.93 (15.02)	77.49 (22.04)	-12.51 (1.32)	71	94.60 (8.81)	88.50 (15.06)	-4.58 (1.74)	-7.94 [-12.22, -3.65], <.001	-0.53 [-0.82, -0.24]
Week 108	110	89.70 (15.47)	78.79 (20.05)	-11.33 (1.40)	56	95.24 (8.24)	86.01 (14.49)	-6.85 (1.89)	-4.48 [-9.10, 0.15], 0.058	-0.31 [-0.63, 0.01]
Week 120	101	89.93 (15.65)	81.52 (18.09)	-9.80 (1.44)	38	93.86 (9.02)	88.60 (12.91)	-4.22 (2.17)	-5.58 [-10.69, -0.47], 0.032	-0.41 [-0.78, -0.03]
Week 132	88	89.20 (16.38)	79.92 (18.42)	-10.59 (1.51)	34	93.14 (9.28)	87.75 (14.97)	-5.03 (2.26)	-5.56 [-10.89, -0.22], 0.041	-0.41 [-0.81, -0.01]
Week 144	70	88.03 (17.18)	78.57 (22.55)	-11.92 (1.64)	24	95.14 (9.17)	90.28 (12.93)	-3.19 (2.62)	-8.73 [-14.82, -2.63], 0.005	-0.66 [-1.13, -0.19]
Week 156	64	87.69 (16.48)	80.73 (17.87)	-10.61 (1.70)	17	97.06 (6.55)	93.14 (10.31)	-2.02 (3.06)	-8.59 [-15.53, -1.65], 0.015	-0.66 [-1.20, -0.11]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:38

TABLE 5.3.5.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Cognitive Functioning - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	85.98 (16.35)	NE (NE)	-5.20 (1.27)	20	88.33 (12.21)	NE (NE)	-3.76 (2.66)	-1.44 [-7.29, 4.41], 0.627	-0.12 [-0.60, 0.37]
Day 29	83	86.55 (16.56)	82.93 (16.04)	-3.56 (1.66)	19	87.72 (12.22)	87.72 (15.56)	1.25 (3.47)	-4.81 [-12.38, 2.76], 0.212	-0.31 [-0.81, 0.19]
Week 12	83	85.94 (16.56)	83.94 (15.50)	-2.57 (1.66)	19	89.47 (11.40)	83.33 (20.79)	-5.16 (3.48)	2.58 [-5.00, 10.17], 0.503	0.17 [-0.33, 0.67]
Week 24	80	85.83 (16.79)	82.29 (17.26)	-4.08 (1.68)	19	88.60 (12.49)	80.70 (22.40)	-6.05 (3.48)	1.97 [-5.64, 9.57], 0.611	0.13 [-0.37, 0.63]
Week 36	81	85.60 (16.82)	81.07 (18.77)	-4.92 (1.68)	16	90.20 (11.87)	87.50 (12.91)	-3.47 (3.66)	-1.45 [-9.39, 6.48], 0.719	-0.10 [-0.63, 0.44]
Week 48	75	85.78 (17.04)	82.00 (16.61)	-4.46 (1.71)	18	89.81 (11.63)	86.11 (18.30)	-3.05 (3.54)	-1.41 [-9.16, 6.33], 0.720	-0.09 [-0.61, 0.42]
Week 60	69	85.75 (16.24)	81.16 (15.63)	-6.00 (1.75)	13	88.10 (12.10)	84.62 (15.90)	-3.35 (3.90)	-2.64 [-11.05, 5.76], 0.537	-0.18 [-0.78, 0.41]
Week 72	72	85.65 (17.54)	78.70 (17.96)	-7.59 (1.73)	15	88.89 (12.06)	83.33 (19.92)	-4.01 (3.73)	-3.58 [-11.68, 4.51], 0.385	-0.24 [-0.80, 0.31]
Week 84	68	84.56 (17.59)	80.64 (17.66)	-5.32 (1.77)	13	87.18 (12.08)	83.33 (16.67)	-2.09 (3.89)	-3.23 [-11.64, 5.18], 0.450	-0.23 [-0.82, 0.37]
Week 96	66	84.60 (17.37)	77.02 (17.48)	-8.26 (1.78)	13	87.18 (12.08)	79.49 (18.20)	-7.90 (3.89)	-0.36 [-8.78, 8.07], 0.934	-0.02 [-0.62, 0.57]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:38

TABLE 5.3.5.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Cognitive Functioning - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	91.36 (13.25)	NE (NE)	-9.21 (1.57)	44	92.80 (11.59)	NE (NE)	-6.15 (1.80)	-3.06 [-7.80, 1.69], 0.204	-0.25 [-0.65, 0.15]
Day 29	52	91.03 (13.39)	84.94 (14.10)	-6.90 (2.04)	38	92.54 (12.07)	89.47 (14.20)	-3.04 (2.33)	-3.85 [-9.96, 2.25], 0.215	-0.26 [-0.68, 0.16]
Week 12	50	90.67 (13.54)	82.67 (18.43)	-8.98 (2.07)	41	93.50 (11.10)	82.52 (18.24)	-11.06 (2.28)	2.08 [-4.00, 8.16], 0.501	0.14 [-0.27, 0.55]
Week 24	48	91.32 (13.31)	82.29 (15.15)	-9.24 (2.09)	41	92.68 (11.81)	85.77 (16.06)	-6.46 (2.29)	-2.79 [-8.89, 3.32], 0.370	-0.19 [-0.61, 0.23]
Week 36	48	91.32 (13.31)	81.25 (20.23)	-10.62 (2.09)	36	94.91 (9.61)	89.35 (13.31)	-4.86 (2.39)	-5.76 [-12.04, 0.52], 0.072	-0.39 [-0.83, 0.04]
Week 48	44	92.05 (13.68)	85.61 (15.08)	-6.88 (2.15)	30	93.33 (11.24)	86.67 (14.78)	-6.33 (2.52)	-0.55 [-7.07, 5.96], 0.868	-0.04 [-0.50, 0.43]
Week 60	41	93.50 (10.46)	84.15 (14.41)	-8.41 (2.19)	27	92.59 (11.63)	86.42 (17.32)	-5.52 (2.61)	-2.89 [-9.59, 3.81], 0.397	-0.21 [-0.69, 0.28]
Week 72	44	92.05 (13.68)	84.09 (16.06)	-8.11 (2.15)	22	93.94 (9.68)	87.12 (13.54)	-6.51 (2.79)	-1.60 [-8.53, 5.33], 0.650	-0.12 [-0.63, 0.40]
Week 84	43	92.25 (13.78)	81.01 (20.44)	-11.17 (2.16)	21	93.65 (9.83)	84.92 (14.82)	-7.58 (2.84)	-3.58 [-10.60, 3.43], 0.316	-0.26 [-0.79, 0.26]
Week 96	39	92.74 (14.20)	78.21 (19.92)	-13.71 (2.22)	18	92.59 (10.26)	87.04 (16.72)	-6.29 (2.99)	-7.42 [-14.74, -0.09], 0.047	-0.56 [-1.13, 0.01]
Week 108	35	92.38 (14.77)	83.33 (15.66)	-8.11 (2.30)	13	94.87 (8.01)	88.46 (12.52)	-3.89 (3.38)	-4.21 [-12.25, 3.82], 0.303	-0.33 [-0.97, 0.31]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:38

TABLE 5.3.5.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Cognitive Functioning - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	89.43 (15.26)	NE (NE)	-9.30 (1.72)	23	89.13 (14.74)	NE (NE)	-2.73 (2.31)	-6.57 [-12.35, -0.80], 0.027	-0.57 [-1.09, -0.05]
Day 29	40	89.58 (15.42)	82.08 (19.02)	-7.46 (2.30)	19	88.60 (14.75)	85.09 (23.50)	-2.92 (3.24)	-4.54 [-12.37, 3.29], 0.254	-0.31 [-0.86, 0.24]
Week 12	39	89.32 (15.53)	83.33 (16.67)	-6.17 (2.32)	22	90.91 (12.31)	90.15 (12.24)	-1.59 (3.10)	-4.58 [-12.23, 3.08], 0.239	-0.31 [-0.83, 0.22]
Week 24	37	89.64 (15.39)	80.18 (17.93)	-9.69 (2.36)	20	92.50 (11.44)	87.50 (14.18)	-4.16 (3.21)	-5.53 [-13.39, 2.34], 0.167	-0.38 [-0.93, 0.17]
Week 36	36	88.89 (15.94)	80.09 (15.34)	-9.78 (2.39)	20	90.83 (12.65)	85.83 (14.58)	-5.17 (3.20)	-4.61 [-12.49, 3.27], 0.250	-0.32 [-0.87, 0.23]
Week 48	33	88.89 (15.96)	79.29 (17.69)	-10.48 (2.45)	20	92.50 (11.44)	85.83 (17.33)	-6.13 (3.21)	-4.35 [-12.34, 3.64], 0.284	-0.30 [-0.86, 0.26]
Week 60	31	88.71 (16.32)	80.11 (18.96)	-10.31 (2.51)	14	90.48 (12.60)	90.48 (18.16)	-2.11 (3.60)	-8.21 [-16.85, 0.44], 0.063	-0.59 [-1.23, 0.05]
Week 72	30	89.44 (16.07)	81.11 (14.99)	-9.92 (2.53)	16	90.63 (12.12)	89.58 (17.08)	-1.41 (3.44)	-8.51 [-16.93, -0.09], 0.048	-0.60 [-1.22, 0.02]
Week 84	28	88.10 (16.27)	82.14 (16.31)	-9.11 (2.60)	12	91.03 (12.94)	97.22 (9.62)	3.61 (3.82)	-12.71 [-21.85, -3.58], 0.007	-0.92 [-1.63, -0.22]
Week 96	27	88.89 (16.01)	80.25 (17.92)	-10.81 (2.63)	14	91.67 (10.84)	88.10 (13.76)	-4.68 (3.61)	-6.13 [-14.92, 2.67], 0.171	-0.44 [-1.09, 0.21]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:39

TABLE 5.3.5.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Cognitive Functioning - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	86.25 (15.84)	NE (NE)	-8.13 (0.98)	90	90.19 (17.29)	NE (NE)	-4.39 (1.44)	-3.74 [-7.18, -0.30], 0.033	-0.27 [-0.53, -0.02]
Day 29	172	86.53 (15.95)	84.01 (18.50)	-3.19 (1.27)	83	89.56 (17.79)	87.55 (16.84)	-0.96 (1.81)	-2.23 [-6.59, 2.13], 0.316	-0.13 [-0.40, 0.13]
Week 12	175	86.19 (16.02)	82.76 (16.85)	-4.94 (1.27)	84	91.67 (14.29)	85.12 (20.21)	-5.07 (1.82)	0.13 [-4.25, 4.50], 0.955	0.01 [-0.25, 0.27]
Week 24	169	86.29 (16.10)	81.36 (18.88)	-6.00 (1.28)	82	91.46 (14.64)	85.37 (19.67)	-4.69 (1.83)	-1.31 [-5.71, 3.09], 0.560	-0.08 [-0.34, 0.19]
Week 36	166	86.45 (16.16)	80.42 (19.76)	-7.10 (1.28)	76	91.34 (15.91)	86.62 (18.86)	-4.35 (1.87)	-2.76 [-7.23, 1.72], 0.227	-0.17 [-0.44, 0.11]
Week 48	154	86.67 (16.16)	80.52 (18.46)	-7.95 (1.31)	74	90.99 (16.13)	85.81 (17.38)	-4.51 (1.88)	-3.44 [-7.96, 1.08], 0.136	-0.21 [-0.49, 0.07]
Week 60	152	86.73 (15.74)	79.06 (19.51)	-8.63 (1.32)	68	91.79 (12.33)	86.27 (15.49)	-4.52 (1.94)	-4.11 [-8.73, 0.51], 0.081	-0.25 [-0.54, 0.03]
Week 72	146	86.53 (16.41)	77.40 (19.94)	-10.00 (1.33)	59	94.35 (9.59)	85.31 (19.10)	-6.76 (2.04)	-3.25 [-8.06, 1.57], 0.186	-0.20 [-0.51, 0.10]
Week 84	140	86.76 (16.25)	81.19 (18.63)	-7.20 (1.35)	52	93.27 (10.57)	85.26 (16.05)	-4.56 (2.11)	-2.64 [-7.58, 2.30], 0.295	-0.17 [-0.49, 0.15]
Week 96	134	86.69 (16.32)	76.49 (21.36)	-10.61 (1.36)	52	94.23 (9.27)	86.86 (16.28)	-4.51 (2.12)	-6.09 [-11.08, -1.11], 0.017	-0.39 [-0.71, -0.07]
Week 108	110	87.42 (16.15)	77.73 (20.97)	-10.03 (1.44)	41	94.57 (9.43)	85.37 (15.90)	-6.62 (2.31)	-3.42 [-8.79, 1.96], 0.212	-0.23 [-0.59, 0.13]
Week 120	102	86.60 (16.59)	80.07 (18.91)	-8.34 (1.48)	30	93.33 (10.36)	87.78 (14.47)	-3.49 (2.55)	-4.84 [-10.66, 0.97], 0.102	-0.34 [-0.75, 0.07]
Week 132	86	86.63 (17.12)	78.68 (19.41)	-8.96 (1.56)	25	93.33 (10.76)	88.00 (15.61)	-3.19 (2.73)	-5.77 [-11.97, 0.44], 0.068	-0.41 [-0.86, 0.04]
Week 144	74	85.11 (17.88)	76.13 (23.26)	-11.24 (1.66)	17	95.10 (9.80)	89.22 (13.10)	-3.87 (3.19)	-7.37 [-14.49, -0.25], 0.043	-0.54 [-1.07, -0.01]
Week 156	66	86.32 (17.39)	79.04 (19.68)	-9.59 (1.72)	13	96.15 (7.31)	91.03 (11.00)	-4.35 (3.59)	-5.24 [-13.09, 2.61], 0.191	-0.39 [-0.99, 0.21]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:39

TABLE 5.3.5.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Cognitive Functioning - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	87.76 (15.24)	NE (NE)	-8.98 (0.97)	39	92.74 (11.34)	NE (NE)	-3.13 (2.12)	-5.85 [-10.47, -1.23], 0.013	-0.44 [-0.79, -0.09]
Day 29	165	87.88 (15.33)	83.54 (17.65)	-4.53 (1.27)	35	92.86 (11.64)	90.48 (15.28)	0.32 (2.75)	-4.85 [-10.81, 1.11], 0.110	-0.30 [-0.66, 0.07]
Week 12	164	87.50 (15.38)	82.32 (17.39)	-5.86 (1.28)	37	92.79 (11.48)	86.94 (20.46)	-4.09 (2.71)	-1.77 [-7.67, 4.14], 0.557	-0.11 [-0.46, 0.25]
Week 24	161	87.68 (15.54)	80.95 (18.15)	-7.67 (1.28)	33	92.93 (11.81)	85.86 (20.88)	-4.30 (2.81)	-3.37 [-9.45, 2.71], 0.276	-0.21 [-0.58, 0.17]
Week 36	159	87.95 (15.34)	79.14 (19.75)	-9.57 (1.29)	30	92.47 (12.05)	87.78 (19.04)	-3.67 (2.89)	-5.91 [-12.13, 0.31], 0.063	-0.37 [-0.76, 0.02]
Week 48	146	87.98 (15.58)	81.05 (17.47)	-8.41 (1.32)	29	92.53 (12.27)	85.63 (19.78)	-4.63 (2.92)	-3.78 [-10.07, 2.52], 0.239	-0.24 [-0.64, 0.16]
Week 60	146	88.47 (14.98)	79.68 (18.31)	-9.62 (1.32)	28	92.53 (12.27)	87.50 (18.50)	-3.43 (2.95)	-6.19 [-12.54, 0.16], 0.056	-0.39 [-0.80, 0.01]
Week 72	147	88.21 (15.63)	77.89 (18.42)	-11.26 (1.32)	25	92.00 (11.90)	82.67 (23.31)	-7.83 (3.04)	-3.43 [-9.95, 3.09], 0.302	-0.22 [-0.65, 0.20]
Week 84	144	88.39 (15.26)	81.02 (18.55)	-8.81 (1.32)	24	92.00 (11.90)	88.89 (14.47)	-1.38 (3.09)	-7.43 [-14.03, -0.83], 0.027	-0.48 [-0.92, -0.05]
Week 96	137	88.20 (15.55)	76.89 (20.03)	-12.33 (1.34)	23	92.03 (11.09)	88.41 (12.75)	-1.63 (3.12)	-10.70 [-17.38, -4.02], 0.002	-0.70 [-1.15, -0.26]
Week 108	114	87.97 (16.30)	78.65 (18.75)	-10.74 (1.42)	17	94.44 (9.90)	85.29 (13.02)	-5.02 (3.46)	-5.72 [-13.08, 1.65], 0.128	-0.39 [-0.91, 0.12]
Week 120	104	87.98 (16.50)	80.29 (18.83)	-8.96 (1.46)	15	93.33 (10.54)	91.11 (12.39)	-0.81 (3.61)	-8.15 [-15.80, -0.50], 0.037	-0.57 [-1.12, -0.03]
Week 132	85	88.04 (16.98)	79.02 (17.28)	-9.99 (1.55)	13	92.31 (11.00)	89.74 (16.01)	-1.08 (3.80)	-8.91 [-16.97, -0.85], 0.030	-0.64 [-1.23, -0.05]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:39

TABLE 5.3.5.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Cognitive Functioning - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	87.62 (15.68)	NE (NE)	-7.55 (1.21)	118	90.11 (16.63)	NE (NE)	-6.02 (1.18)	-1.54 [-4.87, 1.80], 0.366	-0.12 [-0.38, 0.14]
Day 29	99	87.88 (15.76)	84.51 (18.02)	-4.42 (1.56)	105	89.37 (17.16)	86.83 (17.71)	-2.64 (1.49)	-1.78 [-6.01, 2.45], 0.410	-0.11 [-0.39, 0.16]
Week 12	100	87.50 (15.96)	83.67 (16.58)	-5.79 (1.56)	110	91.82 (13.69)	84.55 (18.16)	-7.07 (1.47)	1.29 [-2.94, 5.51], 0.551	0.08 [-0.19, 0.35]
Week 24	93	87.81 (15.76)	82.08 (17.93)	-6.22 (1.59)	110	91.67 (13.87)	85.76 (17.02)	-5.55 (1.47)	-0.67 [-4.94, 3.60], 0.757	-0.04 [-0.32, 0.23]
Week 36	91	87.36 (16.36)	82.97 (18.08)	-5.77 (1.61)	102	92.16 (14.59)	87.09 (16.23)	-4.97 (1.51)	-0.80 [-5.15, 3.54], 0.716	-0.05 [-0.33, 0.23]
Week 48	85	88.04 (16.19)	81.76 (18.48)	-7.56 (1.64)	95	91.58 (14.96)	86.14 (15.69)	-5.71 (1.54)	-1.85 [-6.27, 2.58], 0.413	-0.12 [-0.41, 0.17]
Week 60	78	87.82 (15.59)	80.98 (19.32)	-7.57 (1.68)	81	91.56 (12.11)	86.63 (15.46)	-5.18 (1.62)	-2.39 [-6.98, 2.21], 0.308	-0.16 [-0.47, 0.15]
Week 72	73	87.67 (16.67)	81.96 (19.20)	-6.65 (1.72)	72	94.21 (9.34)	87.73 (15.06)	-5.09 (1.70)	-1.56 [-6.35, 3.23], 0.523	-0.11 [-0.43, 0.22]
Week 84	67	87.31 (17.19)	81.84 (18.97)	-7.00 (1.76)	61	93.44 (10.22)	86.07 (15.86)	-5.85 (1.79)	-1.15 [-6.12, 3.82], 0.649	-0.08 [-0.43, 0.27]
Week 96	63	88.10 (17.05)	78.31 (21.92)	-9.10 (1.79)	61	93.99 (9.15)	86.61 (16.89)	-6.95 (1.80)	-2.15 [-7.17, 2.87], 0.401	-0.15 [-0.50, 0.20]
Week 108	53	89.62 (15.41)	80.82 (20.25)	-7.36 (1.89)	44	94.07 (8.82)	85.61 (15.91)	-7.63 (2.03)	0.27 [-5.19, 5.73], 0.923	0.02 [-0.38, 0.42]
Week 120	45	88.52 (16.60)	82.59 (16.27)	-7.64 (2.00)	28	92.86 (9.55)	85.71 (14.14)	-6.21 (2.38)	-1.43 [-7.56, 4.70], 0.648	-0.11 [-0.58, 0.36]
Week 132	39	88.46 (15.37)	79.06 (21.19)	-9.84 (2.11)	25	92.67 (9.72)	86.00 (15.72)	-7.27 (2.49)	-2.57 [-9.00, 3.87], 0.434	-0.20 [-0.70, 0.31]
Week 144	37	88.29 (15.65)	78.38 (23.53)	-9.91 (2.16)	16	96.88 (6.72)	89.58 (13.44)	-8.48 (3.09)	-1.43 [-8.91, 6.04], 0.707	-0.11 [-0.70, 0.48]
Week 156	29	87.36 (17.05)	77.01 (22.46)	-10.94 (2.37)	13	96.15 (7.31)	92.31 (11.00)	-5.67 (3.35)	-5.27 [-13.44, 2.90], 0.206	-0.41 [-1.07, 0.25]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:39

TABLE 5.3.5.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Cognitive Functioning - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.4281
Geographic Region	0.7023
Volume of Disease	0.1512

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:39

TABLE 5.3.6.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Social Functioning (Threshold of 10 points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	130 (61.0%)	83 (39.0%)	16.86 (1.16)	9.92 [7.85; 13.83]	0.74 [0.56; 0.96]	0.0242	0.3976
Docetaxel + NSAA + ADT	149	98 (65.8%)	51 (34.2%)	11.36 (1.03)	5.55 [3.06; 6.05]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	70 (72.9%)	26 (27.1%)	14.57 (1.83)	5.59 [2.92; 8.57]	0.90 [0.52; 1.57]	0.7176	0.3976
Docetaxel + NSAA + ADT	22	16 (72.7%)	6 (27.3%)	9.33 (1.86)	5.57 [2.53; 13.90]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	39 (63.9%)	22 (36.1%)	9.65 (1.10)	7.39 [3.09; 11.04]	1.06 [0.65; 1.72]	0.8214	0.2702
Docetaxel + NSAA + ADT	48	29 (60.4%)	19 (39.6%)	9.58 (1.15)	5.72 [3.94; 14.92]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	29 (67.4%)	14 (32.6%)	11.39 (1.33)	8.48 [5.62; 16.59]	0.56 [0.31; 0.99]	0.0447	0.2702
Docetaxel + NSAA + ADT	24	20 (83.3%)	4 (16.7%)	7.60 (1.74)	5.39 [1.22; 5.59]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	132 (64.4%)	73 (35.6%)	18.50 (1.42)	9.00 [5.55; 13.83]	0.78 [0.58; 1.06]	0.1165	0.2702
Docetaxel + NSAA + ADT	99	65 (65.7%)	34 (34.3%)	11.58 (1.28)	5.55 [2.89; 10.15]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	129 (66.2%)	66 (33.8%)	15.69 (1.15)	8.48 [5.78; 11.20]	0.70 [0.47; 1.05]	0.0821	0.5600
Docetaxel + NSAA + ADT	45	30 (66.7%)	15 (33.3%)	8.71 (1.51)	3.02 [2.56; 5.82]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	71 (62.3%)	43 (37.7%)	18.63 (2.00)	7.39 [5.42; 11.14]	0.83 [0.60; 1.14]	0.2461	0.5600
Docetaxel + NSAA + ADT	126	84 (66.7%)	42 (33.3%)	11.72 (1.11)	5.55 [5.36; 8.31]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
(a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:40

TABLE 5.3.6.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Social Functioning - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD) / Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	190	88.33 (19.32)	NE (NE) -4.72 (1.02)	137	85.77 (21.73)	NE (NE) -2.79 (1.27)	-1.93 [-5.13, 1.27], 0.237	-0.13 [-0.35, 0.09]
Day 29	179	88.31 (19.40)	89.01 0.60 (1.41)	121	85.40 (22.00)	85.81 -1.18 (1.71)	1.78 [-2.57, 6.12], 0.423	0.09 [-0.14, 0.32]
Week 12	181	87.94 (19.65)	87.48 -1.09 (1.41)	128	87.24 (20.44)	82.16 -6.59 (1.68)	5.50 [1.20, 9.79], 0.012	0.29 [0.06, 0.52]
Week 24	174	88.41 (19.17)	84.96 -3.77 (1.43)	124	87.10 (20.91)	77.02 -10.78 (1.69)	7.01 [2.66, 11.35], 0.002	0.37 [0.14, 0.60]
Week 36	169	89.05 (18.90)	85.11 -4.12 (1.44)	116	87.36 (20.69)	85.34 -3.00 (1.73)	-1.12 [-5.55, 3.30], 0.619	-0.06 [-0.30, 0.18]
Week 48	157	90.76 (17.23)	86.20 -3.96 (1.48)	106	87.89 (20.77)	82.70 -5.90 (1.79)	1.95 [-2.61, 6.50], 0.402	0.10 [-0.14, 0.35]
Week 60	155	89.46 (19.00)	84.09 -5.04 (1.48)	96	87.15 (21.29)	85.42 -3.09 (1.85)	-1.95 [-6.60, 2.71], 0.412	-0.11 [-0.36, 0.15]
Week 72	148	89.86 (18.41)	83.67 -6.22 (1.51)	82	90.04 (18.49)	85.57 -4.10 (1.95)	-2.12 [-6.96, 2.72], 0.390	-0.12 [-0.39, 0.15]
Week 84	144	90.39 (18.45)	84.95 -5.66 (1.52)	73	88.36 (19.78)	85.62 -3.35 (2.04)	-2.31 [-7.30, 2.68], 0.364	-0.13 [-0.41, 0.15]
Week 96	134	90.80 (17.65)	83.46 -6.17 (1.56)	71	89.20 (18.92)	87.09 -2.63 (2.06)	-3.54 [-8.60, 1.53], 0.171	-0.20 [-0.49, 0.09]
Week 108	109	90.61 (18.14)	83.33 -6.19 (1.68)	56	88.99 (19.40)	87.80 -2.47 (2.25)	-3.73 [-9.22, 1.77], 0.184	-0.22 [-0.54, 0.11]
Week 120	101	91.25 (16.93)	83.99 -7.04 (1.73)	38	85.09 (22.19)	89.47 -0.30 (2.64)	-6.74 [-12.95, -0.53], 0.034	-0.40 [-0.78, -0.03]
Week 132	87	89.77 (17.77)	82.18 -6.88 (1.82)	34	83.82 (23.02)	90.20 0.29 (2.77) (20.97)	-7.17 [-13.68, -0.66], 0.031	-0.43 [-0.83, -0.03]
Week 144	70	87.56 (19.05)	79.52 -7.69 (1.98)	24	88.89 (22.34)	96.53 (9.80) 3.58 (3.19)	-11.27 [-18.63, -3.91], 0.003	-0.70 [-1.18, -0.23]
Week 156	64	88.46 (18.85)	86.20 -2.89 (2.05)	17	94.12 (11.70)	94.12 0.41 (3.76) (11.70)	-3.30 [-11.70, 5.10], 0.441	-0.21 [-0.74, 0.33]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:40

TABLE 5.3.6.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Social Functioning - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	88	88.83 (21.84)	NE (NE)	-7.22 (1.42)	20	92.50 (16.64)	NE (NE)	-6.12 (2.99)	-1.10 [-7.68, 5.48], 0.740	-0.08 [-0.57, 0.40]
Day 29	83	88.76 (22.26)	87.55 (19.45)	-1.71 (2.10)	19	92.98 (16.96)	91.23 (17.00)	-0.29 (4.38)	-1.42 [-10.99, 8.14], 0.770	-0.07 [-0.57, 0.43]
Week 12	83	88.76 (22.26)	82.93 (25.10)	-6.56 (2.10)	19	95.61 (9.37)	85.96 (22.40)	-7.89 (4.40)	1.33 [-8.27, 10.94], 0.785	0.07 [-0.43, 0.57]
Week 24	80	88.75 (22.47)	86.46 (21.72)	-3.39 (2.13)	19	92.11 (17.00)	72.81 (32.02)	-19.39 (4.39)	16.00 [6.41, 25.59], 0.001	0.83 [0.31, 1.34]
Week 36	81	89.51 (21.96)	81.07 (26.58)	-8.98 (2.12)	17	93.14 (16.73)	97.06 (6.55)	1.35 (4.57)	-10.33 [-20.24, -0.42], 0.041	-0.54 [-1.07, -0.01]
Week 48	75	89.33 (22.53)	83.11 (22.34)	-6.95 (2.18)	18	93.52 (16.31)	90.74 (15.36)	-3.88 (4.48)	-3.06 [-12.87, 6.74], 0.539	-0.16 [-0.67, 0.36]
Week 60	69	89.37 (22.32)	81.88 (24.54)	-8.70 (2.25)	13	91.67 (18.20)	89.74 (17.40)	-3.61 (5.05)	-5.09 [-15.95, 5.77], 0.358	-0.27 [-0.87, 0.32]
Week 72	72	89.12 (22.92)	79.63 (25.05)	-10.42 (2.21)	15	92.22 (17.67)	92.22 (15.26)	-2.20 (4.79)	-8.22 [-18.59, 2.16], 0.120	-0.44 [-1.00, 0.12]
Week 84	68	90.44 (21.61)	82.11 (24.66)	-8.59 (2.26)	12	93.59 (18.68)	83.33 (22.47)	-8.37 (5.21)	-0.22 [-11.38, 10.94], 0.969	-0.01 [-0.63, 0.60]
Week 96	66	90.66 (21.71)	81.06 (26.62)	-9.72 (2.28)	13	93.59 (18.68)	82.05 (28.43)	-10.81 (5.06)	1.09 [-9.81, 11.98], 0.845	0.06 [-0.54, 0.65]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:40

TABLE 5.3.6.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Social Functioning - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	90.43 (15.73)	NE (NE)	-5.60 (1.64)	44	84.85 (20.59)	NE (NE)	-4.75 (1.96)	-0.85 [-5.92, 4.22], 0.740	-0.07 [-0.46, 0.33]
Day 29	52	90.06 (15.92)	89.10 (17.74)	-1.36 (2.54)	38	83.33 (21.22)	87.72 (15.83)	0.81 (3.02)	-2.17 [-9.91, 5.58], 0.583	-0.12 [-0.53, 0.30]
Week 12	50	90.33 (15.83)	88.00 (16.16)	-2.17 (2.58)	41	85.77 (20.26)	79.67 (21.25)	-10.22 (2.90)	8.05 [0.42, 15.68], 0.039	0.43 [0.01, 0.85]
Week 24	48	90.63 (15.72)	81.60 (20.70)	-9.17 (2.62)	41	86.18 (20.38)	76.83 (22.32)	-12.24 (2.90)	3.06 [-4.62, 10.75], 0.434	0.16 [-0.25, 0.58]
Week 36	48	90.97 (15.74)	82.29 (19.27)	-8.08 (2.63)	36	87.50 (20.46)	83.80 (17.59)	-6.66 (3.04)	-1.42 [-9.32, 6.48], 0.724	-0.08 [-0.51, 0.36]
Week 48	44	93.56 (12.56)	86.36 (15.78)	-5.48 (2.74)	30	88.89 (21.14)	82.22 (20.96)	-8.02 (3.26)	2.54 [-5.86, 10.94], 0.552	0.14 [-0.33, 0.60]
Week 60	41	91.87 (15.86)	82.93 (20.91)	-8.80 (2.80)	27	87.65 (22.45)	83.95 (23.79)	-5.78 (3.41)	-3.03 [-11.72, 5.67], 0.494	-0.17 [-0.65, 0.32]
Week 72	44	92.05 (15.46)	84.85 (21.81)	-6.59 (2.73)	22	93.18 (16.79)	87.88 (18.67)	-4.64 (3.72)	-1.95 [-10.98, 7.08], 0.672	-0.11 [-0.62, 0.40]
Week 84	43	93.02 (15.10)	83.72 (23.71)	-7.87 (2.76)	21	92.86 (17.14)	90.48 (16.31)	-1.28 (3.79)	-6.59 [-15.76, 2.58], 0.159	-0.37 [-0.90, 0.16]
Week 96	39	94.02 (12.38)	88.89 (15.92)	-1.97 (2.92)	18	95.37 (11.15)	90.74 (17.36)	-0.62 (4.12)	-1.34 [-11.05, 8.36], 0.786	-0.08 [-0.63, 0.48]
Week 108	35	93.33 (12.91)	85.71 (19.86)	-4.55 (3.02)	13	97.44 (9.25)	92.31 (14.62)	1.11 (4.83)	-5.66 [-16.60, 5.27], 0.310	-0.32 [-0.96, 0.32]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:41

TABLE 5.3.6.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Social Functioning - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	41	88.21 (18.72)	NE (NE)	-3.17 (2.14)	23	89.86 (17.94)	NE (NE)	-8.40 (2.86)	5.23 [-1.93, 12.39], 0.149	0.37 [-0.15, 0.88]
Day 29	39	88.33 (18.95)	91.45 (16.61)	2.87 (2.98)	19	89.47 (18.60)	85.09 (22.15)	-4.29 (4.16)	7.16 [-2.92, 17.23], 0.163	0.38 [-0.17, 0.94]
Week 12	39	88.03 (19.10)	87.18 (23.40)	-1.65 (2.99)	22	92.42 (13.34)	84.09 (20.23)	-8.28 (3.98)	6.63 [-3.22, 16.47], 0.186	0.35 [-0.18, 0.87]
Week 24	37	87.39 (19.41)	87.39 (22.70)	-1.81 (3.06)	20	91.67 (13.79)	70.83 (29.06)	-21.84 (4.10)	20.03 [9.92, 30.15], <.001	1.06 [0.48, 1.64]
Week 36	36	88.89 (18.69)	83.80 (21.63)	-5.82 (3.07)	20	91.67 (13.79)	84.17 (28.85)	-8.26 (4.11)	2.44 [-7.69, 12.56], 0.636	0.13 [-0.42, 0.68]
Week 48	33	89.39 (18.55)	87.88 (18.29)	-2.01 (3.16)	20	91.67 (13.79)	80.83 (28.75)	-11.77 (4.11)	9.76 [-0.47, 19.99], 0.061	0.52 [-0.04, 1.09]
Week 60	31	90.32 (18.65)	87.10 (23.06)	-4.79 (3.23)	14	88.10 (15.23)	85.71 (15.82)	-5.88 (4.67)	1.09 [-10.09, 12.26], 0.848	0.06 [-0.57, 0.69]
Week 72	30	91.11 (18.43)	86.11 (17.00)	-5.62 (3.27)	16	89.58 (14.75)	88.54 (20.83)	-1.99 (4.44)	-3.63 [-14.50, 7.23], 0.511	-0.20 [-0.81, 0.41]
Week 84	28	94.64 (11.16)	88.10 (17.48)	-5.85 (3.45)	13	91.03 (14.62)	84.62 (18.59)	-6.40 (4.79)	0.55 [-11.04, 12.13], 0.926	0.03 [-0.63, 0.69]
Week 96	27	94.44 (11.32)	91.36 (13.37)	-3.81 (3.49)	14	91.67 (14.25)	85.71 (20.52)	-6.86 (4.66)	3.04 [-8.35, 14.44], 0.599	0.17 [-0.48, 0.82]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:41

TABLE 5.3.6.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Social Functioning - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	183	87.98 (21.57)	NE (NE)	-6.02 (1.10)	90	86.67 (22.37)	NE (NE)	-2.36 (1.63)	-3.66 [-7.54, 0.22], 0.064	-0.24 [-0.49, 0.02]
Day 29	171	87.98 (21.80)	87.72 (20.89)	-0.32 (1.50)	83	87.15 (22.29)	86.35 (19.15)	-0.86 (2.14)	0.55 [-4.58, 5.67], 0.834	0.03 [-0.23, 0.29]
Week 12	175	87.62 (21.94)	85.24 (21.87)	-3.06 (1.49)	84	88.49 (20.53)	83.73 (16.96)	-4.68 (2.14)	1.62 [-3.49, 6.73], 0.534	0.08 [-0.18, 0.34]
Week 24	169	88.17 (21.55)	86.09 (21.49)	-2.11 (1.50)	82	87.60 (21.88)	77.64 (24.74)	-9.81 (2.15)	7.70 [2.55, 12.85], 0.003	0.39 [0.13, 0.66]
Week 36	166	88.76 (21.26)	84.24 (24.84)	-4.63 (1.51)	77	87.45 (21.66)	88.96 (17.02)	0.73 (2.20)	-5.36 [-10.59, -0.12], 0.045	-0.28 [-0.55, 0.00]
Week 48	155	89.57 (20.65)	84.30 (23.36)	-5.13 (1.54)	74	87.84 (21.42)	85.36 (17.65)	-3.01 (2.23)	-2.12 [-7.44, 3.20], 0.434	-0.11 [-0.39, 0.17]
Week 60	152	88.60 (21.31)	82.79 (23.05)	-5.62 (1.55)	68	87.68 (21.51)	86.76 (20.07)	-1.09 (2.29)	-4.53 [-9.95, 0.89], 0.102	-0.24 [-0.52, 0.05]
Week 72	146	88.58 (21.42)	80.82 (26.79)	-7.98 (1.57)	59	89.55 (19.79)	85.59 (18.94)	-3.92 (2.40)	-4.06 [-9.68, 1.56], 0.157	-0.22 [-0.52, 0.09]
Week 84	141	88.77 (21.68)	83.33 (24.56)	-5.82 (1.59)	51	87.18 (21.55)	83.33 (22.61)	-4.19 (2.52)	-1.62 [-7.46, 4.22], 0.586	-0.09 [-0.41, 0.23]
Week 96	134	89.05 (21.54)	79.10 (27.40)	-8.96 (1.62)	52	87.50 (21.61)	84.94 (25.62)	-3.57 (2.50)	-5.38 [-11.22, 0.46], 0.071	-0.29 [-0.62, 0.03]
Week 108	109	87.58 (22.85)	79.20 (29.93)	-8.16 (1.73)	42	86.43 (22.20)	86.11 (21.75)	-3.30 (2.69)	-4.85 [-11.13, 1.42], 0.129	-0.27 [-0.63, 0.08]
Week 120	102	87.58 (22.33)	81.54 (27.74)	-7.23 (1.77)	30	81.11 (25.04)	86.11 (20.10)	-0.92 (3.08)	-6.32 [-13.28, 0.65], 0.075	-0.37 [-0.78, 0.04]
Week 132	84	87.60 (21.11)	78.97 (27.15)	-8.71 (1.89)	25	78.00 (26.23)	86.00 (25.77)	1.29 (3.35)	-10.00 [-17.52, -2.47], 0.009	-0.59 [-1.04, -0.14]
Week 144	74	86.00 (22.10)	76.13 (31.10)	-10.61 (1.98)	17	86.27 (25.16)	93.14 (13.25)	1.36 (3.86)	-11.97 [-20.47, -3.47], 0.006	-0.74 [-1.27, -0.20]
Week 156	66	87.56 (22.16)	82.83 (26.95)	-5.93 (2.07)	13	94.87 (10.51)	92.31 (12.94)	-1.04 (4.37)	-4.89 [-14.38, 4.60], 0.312	-0.30 [-0.90, 0.29]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:41

TABLE 5.3.6.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Social Functioning - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	173	90.27 (17.52)	NE (NE)	-6.15 (1.02)	39	89.32 (20.76)	NE (NE)	-2.99 (2.23)	-3.16 [-7.99, 1.67], 0.198	-0.23 [-0.57, 0.12]
Day 29	164	90.20 (17.75)	89.63 (18.12)	-0.63 (1.45)	35	90.00 (21.08)	86.19 (17.84)	-3.96 (3.10)	3.33 [-3.39, 10.05], 0.331	0.18 [-0.19, 0.55]
Week 12	164	89.94 (17.86)	87.40 (20.57)	-3.11 (1.45)	37	90.09 (20.21)	81.53 (17.91)	-9.22 (3.06)	6.11 [-0.52, 12.75], 0.071	0.33 [-0.03, 0.69]
Week 24	161	90.48 (17.55)	86.23 (20.96)	-4.84 (1.46)	33	90.91 (20.45)	82.32 (17.65)	-9.28 (3.18)	4.44 [-2.43, 11.31], 0.205	0.24 [-0.13, 0.62]
Week 36	159	91.09 (16.96)	84.91 (23.10)	-6.68 (1.46)	31	89.25 (21.32)	90.32 (16.54)	-1.11 (3.26)	-5.57 [-12.58, 1.43], 0.119	-0.30 [-0.69, 0.08]
Week 48	147	91.95 (16.59)	86.05 (21.28)	-6.12 (1.50)	29	89.66 (21.55)	85.63 (18.22)	-6.26 (3.33)	0.14 [-7.04, 7.31], 0.970	0.01 [-0.39, 0.41]
Week 60	146	91.44 (16.75)	84.82 (21.88)	-6.98 (1.50)	28	88.51 (21.87)	92.86 (12.36)	1.99 (3.37)	-8.97 [-16.22, -1.72], 0.015	-0.50 [-0.91, -0.09]
Week 72	147	91.61 (16.94)	85.60 (21.51)	-6.41 (1.50)	25	88.67 (22.93)	86.67 (20.97)	-5.82 (3.51)	-0.59 [-8.08, 6.90], 0.877	-0.03 [-0.46, 0.39]
Week 84	145	92.76 (15.57)	85.86 (21.99)	-7.10 (1.51)	24	89.33 (22.51)	90.28 (17.66)	-0.74 (3.56)	-6.35 [-13.95, 1.24], 0.101	-0.36 [-0.79, 0.07]
Week 96	137	92.34 (15.92)	83.09 (22.87)	-8.89 (1.54)	23	89.13 (23.36)	92.03 (12.17)	-0.95 (3.61)	-7.93 [-15.64, -0.23], 0.044	-0.45 [-0.90, -0.01]
Week 108	114	92.46 (16.11)	84.94 (24.79)	-7.05 (1.64)	18	88.89 (24.92)	92.59 (14.26)	-1.91 (3.95)	-5.14 [-13.54, 3.26], 0.230	-0.30 [-0.80, 0.20]
Week 120	104	91.67 (16.59)	83.65 (24.58)	-8.27 (1.69)	15	85.56 (27.36)	94.44 (12.06)	0.60 (4.26)	-8.87 [-17.87, 0.14], 0.054	-0.53 [-1.08, 0.02]
Week 132	84	91.57 (14.23)	83.53 (22.03)	-7.78 (1.83)	13	83.33 (28.87)	93.59 (10.84)	0.77 (4.54)	-8.55 [-18.16, 1.07], 0.081	-0.52 [-1.10, 0.07]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:41

TABLE 5.3.6.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Social Functioning - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	105	85.56 (23.58)	NE (NE)	-5.23 (1.45)	118	85.73 (21.38)	NE (NE)	-2.74 (1.44)	-2.50 [-6.52, 1.53], 0.223	-0.16 [-0.43, 0.10]
Day 29	98	85.52 (23.77)	86.73 (22.06)	0.14 (1.99)	105	85.24 (21.60)	86.67 (18.97)	1.00 (1.90)	-0.86 [-6.25, 4.53], 0.754	-0.04 [-0.32, 0.23]
Week 12	100	85.33 (23.96)	83.83 (21.90)	-2.83 (1.97)	110	87.73 (19.38)	83.03 (19.02)	-4.65 (1.88)	1.82 [-3.53, 7.17], 0.504	0.09 [-0.18, 0.36]
Week 24	93	85.13 (23.88)	84.05 (22.51)	-2.05 (2.02)	110	86.82 (20.46)	74.70 (26.21)	-11.82 (1.87)	9.77 [4.36, 15.19], <.001	0.50 [0.22, 0.78]
Week 36	91	85.90 (23.95)	81.87 (23.79)	-4.39 (2.04)	102	87.75 (20.03)	85.78 (20.09)	-1.86 (1.93)	-2.53 [-8.04, 2.97], 0.367	-0.13 [-0.41, 0.15]
Week 48	85	87.45 (22.55)	83.73 (21.67)	-3.45 (2.09)	95	88.42 (19.91)	83.33 (21.19)	-4.31 (1.97)	0.86 [-4.78, 6.49], 0.765	0.04 [-0.25, 0.34]
Week 60	78	85.68 (24.72)	80.77 (23.89)	-5.40 (2.15)	81	87.45 (20.67)	83.54 (22.13)	-4.11 (2.08)	-1.29 [-7.17, 4.59], 0.667	-0.07 [-0.38, 0.24]
Week 72	73	85.62 (24.58)	75.80 (29.27)	-10.34 (2.20)	72	90.97 (16.53)	86.57 (18.48)	-2.36 (2.19)	-7.98 [-14.07, -1.88], 0.010	-0.42 [-0.75, -0.09]
Week 84	67	85.32 (25.38)	80.10 (26.31)	-6.25 (2.26)	61	89.07 (18.48)	83.33 (21.52)	-4.52 (2.31)	-1.73 [-8.09, 4.63], 0.594	-0.09 [-0.44, 0.25]
Week 96	63	87.30 (24.27)	81.75 (27.87)	-4.28 (2.31)	61	90.16 (17.04)	84.15 (25.90)	-4.65 (2.32)	0.37 [-6.05, 6.79], 0.910	0.02 [-0.33, 0.37]
Week 108	52	84.59 (25.71)	76.28 (29.58)	-7.63 (2.48)	44	88.89 (17.77)	85.98 (21.55)	-2.64 (2.62)	-4.99 [-12.10, 2.12], 0.169	-0.28 [-0.68, 0.12]
Week 120	45	84.81 (25.33)	80.00 (27.89)	-5.74 (2.62)	28	83.93 (20.02)	84.52 (21.24)	-1.99 (3.15)	-3.76 [-11.78, 4.27], 0.359	-0.22 [-0.69, 0.25]
Week 132	38	85.04 (26.16)	75.44 (31.66)	-8.24 (2.80)	25	83.33 (20.97)	87.33 (26.03)	0.18 (3.31)	-8.42 [-16.90, 0.06], 0.052	-0.49 [-1.01, 0.02]
Week 144	36	84.23 (26.63)	74.54 (32.97)	-8.49 (2.87)	16	93.75 (10.32)	95.83 (11.39)	1.57 (4.07)	-10.06 [-19.89, -0.23], 0.045	-0.59 [-1.19, 0.01]
Week 156	28	80.46 (28.89)	77.98 (33.96)	-4.34 (3.23)	13	96.15 (9.99)	96.15 (9.99)	1.85 (4.50)	-6.18 [-17.28, 4.92], 0.275	-0.36 [-1.02, 0.30]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:41

TABLE 5.3.6.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Social Functioning - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.6256
Geographic Region	0.3477
Volume of Disease	0.7545

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Docetaxel + NSAA + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:42

Anhang 4-W: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Studie ENZAMET

TABLE 5.1.5.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-PR25 - Sexual activity (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	125 (58.7%)	88 (41.3%)	15.89 (1.36)	2.83 [2.76; 5.59]	1.12 [0.84; 1.48]	0.4423	0.3059
Docetaxel + NSAA + ADT	149	82 (55.0%)	67 (45.0%)	12.55 (1.11)	3.09 [2.79; 11.07]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	34 (35.4%)	62 (64.6%)	9.33 (0.65)	NE [8.34; NE]	0.77 [0.37; 1.59]	0.4725	0.3059
Docetaxel + NSAA + ADT	22	10 (45.5%)	12 (54.5%)	4.08 (0.47)	5.78 [2.53; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	34 (55.7%)	27 (44.3%)	17.73 (2.62)	5.65 [2.76; 27.56]	1.21 [0.70; 2.07]	0.4931	0.1290
Docetaxel + NSAA + ADT	48	23 (47.9%)	25 (52.1%)	12.19 (1.56)	11.27 [2.83; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	19 (44.2%)	24 (55.8%)	8.32 (1.02)	NE [1.38; NE]	0.54 [0.28; 1.06]	0.0686	0.1290
Docetaxel + NSAA + ADT	24	17 (70.8%)	7 (29.2%)	4.17 (0.65)	2.89 [1.05; 5.82]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	106 (51.7%)	99 (48.3%)	9.44 (0.65)	3.02 [2.79; 8.48]	0.98 [0.70; 1.38]	0.9165	0.1290
Docetaxel + NSAA + ADT	99	52 (52.5%)	47 (47.5%)	13.07 (1.41)	3.02 [2.56; 28.19]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	100 (51.3%)	95 (48.7%)	18.81 (1.50)	3.58 [2.79; 19.38]	0.85 [0.54; 1.33]	0.4725	0.6451
Docetaxel + NSAA + ADT	45	25 (55.6%)	20 (44.4%)	10.91 (1.99)	2.99 [1.18; 22.37]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	59 (51.8%)	55 (48.2%)	9.87 (0.84)	6.08 [2.83; 19.38]	0.97 [0.68; 1.39]	0.8819	0.6451
Docetaxel + NSAA + ADT	126	67 (53.2%)	59 (46.8%)	13.41 (1.21)	5.52 [2.79; 28.19]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 12.50).
(a) Number of subjects in the mITT population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:22

TABLE 5.1.5.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual activity - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	189	28.13 (25.28)	NE (NE)	-15.47 (1.04)	136	25.74 (24.75)	NE (NE)	-14.04 (1.29)	-1.42 [-4.68, 1.84], 0.392	-0.10 [-0.32, 0.12]
Day 29	179	28.15 (25.24)	21.42 (24.87)	-6.36 (1.42)	117	26.53 (24.87)	16.38 (21.10)	-10.40 (1.73)	4.05 [-0.34, 8.43], 0.070	0.21 [-0.02, 0.45]
Week 12	176	28.31 (25.53)	16.76 (21.79)	-10.87 (1.43)	126	26.72 (24.95)	15.48 (22.82)	-11.70 (1.69)	0.84 [-3.50, 5.17], 0.705	0.04 [-0.18, 0.27]
Week 24	170	27.75 (25.69)	13.53 (20.83)	-14.36 (1.44)	121	25.82 (24.91)	11.85 (17.93)	-15.41 (1.71)	1.05 [-3.35, 5.44], 0.640	0.06 [-0.18, 0.29]
Week 36	165	27.88 (24.91)	12.42 (19.79)	-15.22 (1.46)	113	26.38 (25.26)	14.31 (21.11)	-12.69 (1.75)	-2.53 [-7.00, 1.94], 0.267	-0.14 [-0.37, 0.10]
Week 48	155	28.13 (25.10)	12.26 (22.96)	-15.22 (1.49)	104	25.63 (25.11)	15.38 (20.99)	-10.40 (1.80)	-4.82 [-9.41, -0.24], 0.039	-0.26 [-0.51, -0.01]
Week 60	151	28.14 (26.09)	12.14 (21.25)	-15.54 (1.50)	96	26.22 (25.33)	10.76 (19.34)	-15.25 (1.85)	-0.29 [-4.97, 4.38], 0.903	-0.02 [-0.27, 0.24]
Week 72	144	28.94 (26.04)	11.00 (20.87)	-16.86 (1.52)	81	26.83 (26.16)	10.70 (18.50)	-16.64 (1.96)	-0.22 [-5.09, 4.66], 0.930	-0.01 [-0.28, 0.26]
Week 84	140	28.21 (25.66)	8.93 (17.82)	-18.84 (1.54)	71	25.80 (25.46)	12.21 (21.63)	-14.80 (2.06)	-4.05 [-9.08, 0.99], 0.115	-0.23 [-0.51, 0.06]
Week 96	130	28.70 (26.30)	12.44 (21.80)	-16.11 (1.58)	69	27.23 (24.60)	11.84 (18.55)	-16.80 (2.08)	0.69 [-4.43, 5.80], 0.792	0.04 [-0.25, 0.33]
Week 108	106	28.03 (26.42)	11.01 (20.30)	-17.11 (1.69)	54	26.36 (26.39)	12.04 (22.76)	-15.92 (2.27)	-1.19 [-6.75, 4.37], 0.674	-0.07 [-0.40, 0.26]
Week 120	98	27.50 (25.77)	9.01 (18.09)	-18.46 (1.74)	37	25.88 (25.91)	12.61 (24.34)	-15.31 (2.65)	-3.16 [-9.36, 3.05], 0.318	-0.19 [-0.57, 0.19]
Week 132	84	28.16 (25.58)	10.91 (22.48)	-16.87 (1.84)	34	27.45 (26.23)	12.75 (20.54)	-14.16 (2.74)	-2.70 [-9.17, 3.76], 0.412	-0.17 [-0.56, 0.23]
Week 144	69	27.14 (25.25)	8.70 (20.33)	-17.82 (1.98)	23	25.69 (27.35)	13.04 (18.09)	-15.25 (3.23)	-2.57 [-10.00, 4.85], 0.497	-0.16 [-0.63, 0.31]
Week 156	62	26.92 (24.77)	10.22 (21.20)	-16.89 (2.06)	17	28.43 (28.73)	14.71 (24.21)	-11.90 (3.69)	-4.99 [-13.29, 3.31], 0.238	-0.32 [-0.86, 0.22]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:22

TABLE 5.1.5.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual activity - Age Group (Years): >= 75

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=22)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	84	14.68 (21.86)	NE (NE)	-8.97 (1.14)	20	20.83 (31.93)	NE (NE)	-9.79 (2.33)	0.83 [-4.33, 5.98], 0.751	0.08 [-0.41, 0.57]
Day 29	77	15.19 (22.20)	10.17 (17.34)	-5.29 (1.76)	19	20.18 (32.67)	11.40 (20.07)	-4.69 (3.57)	-0.60 [-8.43, 7.24], 0.881	-0.04 [-0.54, 0.46]
Week 12	76	13.68 (21.61)	8.33 (14.01)	-7.27 (1.78)	19	21.05 (32.79)	6.14 (23.05)	-10.14 (3.57)	2.87 [-5.00, 10.73], 0.474	0.18 [-0.32, 0.69]
Week 24	74	12.77 (19.29)	8.33 (17.50)	-6.79 (1.81)	19	21.05 (32.79)	1.75 (5.26)	-14.75 (3.58)	7.96 [0.04, 15.89], 0.049	0.50 [-0.01, 1.01]
Week 36	76	13.64 (20.18)	8.11 (20.46)	-7.09 (1.78)	17	21.57 (34.24)	8.82 (25.08)	-8.76 (3.74)	1.68 [-6.49, 9.84], 0.687	0.11 [-0.42, 0.63]
Week 48	66	14.05 (19.79)	5.30 (11.00)	-10.60 (1.88)	18	22.22 (33.33)	8.33 (18.30)	-8.58 (3.67)	-2.02 [-10.14, 6.11], 0.626	-0.13 [-0.65, 0.39]
Week 60	62	15.91 (20.97)	5.38 (11.20)	-10.62 (1.92)	14	20.24 (30.08)	4.76 (7.81)	-9.33 (4.04)	-1.30 [-10.08, 7.49], 0.772	-0.08 [-0.66, 0.50]
Week 72	67	13.73 (19.94)	3.23 (9.28)	-12.58 (1.87)	15	25.56 (35.56)	5.56 (12.06)	-8.73 (3.97)	-3.85 [-12.50, 4.81], 0.383	-0.25 [-0.81, 0.31]
Week 84	62	14.58 (20.25)	7.26 (17.50)	-9.17 (1.93)	13	25.64 (38.26)	1.28 (4.62)	-12.33 (4.19)	3.16 [-5.92, 12.24], 0.494	0.21 [-0.39, 0.80]
Week 96	57	14.52 (21.44)	5.26 (15.48)	-11.31 (1.99)	13	26.92 (37.60)	2.56 (6.26)	-10.83 (4.21)	-0.49 [-9.66, 8.69], 0.917	-0.03 [-0.63, 0.57]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:23

TABLE 5.1.5.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual activity - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	54	24.07 (22.82)	NE (NE)	-11.18 (1.39)	44	23.11 (23.63)	NE (NE)	-12.95 (1.65)	1.77 [-2.53, 6.06], 0.416	0.16 [-0.24, 0.56]
Day 29	51	23.40 (22.93)	19.28 (21.44)	-3.22 (2.19)	37	24.12 (23.47)	18.02 (18.99)	-5.79 (2.55)	2.57 [-4.03, 9.18], 0.444	0.16 [-0.26, 0.59]
Week 12	49	23.67 (23.59)	15.99 (16.30)	-6.60 (2.23)	41	22.76 (23.79)	9.76 (14.90)	-12.67 (2.44)	6.07 [-0.43, 12.57], 0.067	0.38 [-0.03, 0.80]
Week 24	48	22.22 (23.15)	13.19 (23.81)	-9.31 (2.25)	41	21.54 (21.81)	10.57 (15.70)	-11.77 (2.45)	2.46 [-4.07, 8.99], 0.459	0.16 [-0.26, 0.57]
Week 36	48	22.57 (22.67)	11.46 (18.56)	-11.44 (2.25)	36	23.61 (24.68)	10.65 (14.99)	-11.81 (2.58)	0.37 [-6.36, 7.10], 0.914	0.02 [-0.41, 0.46]
Week 48	44	25.00 (23.16)	12.12 (22.84)	-11.26 (2.34)	30	19.44 (24.01)	6.67 (10.36)	-13.32 (2.79)	2.06 [-5.11, 9.24], 0.572	0.13 [-0.33, 0.60]
Week 60	40	25.20 (23.31)	14.17 (23.43)	-10.01 (2.43)	27	17.90 (20.63)	7.41 (10.68)	-12.44 (2.94)	2.42 [-5.11, 9.95], 0.528	0.16 [-0.33, 0.64]
Week 72	44	24.62 (23.43)	5.68 (10.75)	-17.28 (2.33)	22	18.18 (22.37)	6.06 (8.21)	-14.87 (3.19)	-2.41 [-10.20, 5.38], 0.543	-0.16 [-0.67, 0.36]
Week 84	43	23.64 (20.33)	10.47 (17.45)	-12.44 (2.35)	21	18.25 (21.67)	7.94 (10.03)	-13.12 (3.26)	0.68 [-7.23, 8.59], 0.866	0.04 [-0.48, 0.57]
Week 96	39	25.64 (23.52)	8.12 (16.61)	-15.25 (2.46)	18	16.67 (16.17)	6.48 (10.13)	-15.63 (3.50)	0.38 [-8.07, 8.83], 0.930	0.02 [-0.53, 0.58]
Week 108	33	26.19 (23.32)	9.09 (15.08)	-14.99 (2.66)	13	14.10 (14.98)	5.13 (8.01)	-18.06 (4.08)	3.07 [-6.64, 12.78], 0.535	0.20 [-0.44, 0.84]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:23

TABLE 5.1.5.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual activity - Geographic Region: European Union

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=24)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	40	22.08 (27.32)	NE (NE)	-17.37 (2.74)	23	34.06 (31.57)	NE (NE)	-7.66 (3.64)	-9.71 [-18.95, -0.47], 0.040	-0.53 [-1.05, -0.01]
Day 29	39	21.79 (27.61)	12.82 (19.67)	-13.01 (3.32)	18	35.96 (32.52)	21.30 (28.47)	-3.99 (4.67)	-9.02 [-20.45, 2.41], 0.121	-0.43 [-1.00, 0.13]
Week 12	37	21.49 (26.82)	7.66 (12.79)	-18.42 (3.37)	22	35.61 (31.41)	24.24 (35.16)	-2.44 (4.47)	-15.98 [-27.16, -4.80], 0.005	-0.74 [-1.29, -0.20]
Week 24	36	17.59 (22.87)	7.87 (12.90)	-17.19 (3.45)	20	37.50 (32.39)	10.83 (15.56)	-17.49 (4.60)	0.30 [-11.31, 11.90], 0.960	0.01 [-0.53, 0.56]
Week 36	35	17.62 (22.85)	8.57 (15.85)	-16.85 (3.47)	20	38.33 (31.58)	24.17 (33.54)	-4.16 (4.62)	-12.69 [-24.37, -1.02], 0.033	-0.59 [-1.15, -0.03]
Week 48	29	16.67 (20.30)	5.75 (12.02)	-18.39 (3.66)	19	37.50 (32.39)	26.32 (31.09)	-3.43 (4.70)	-14.97 [-27.02, -2.91], 0.015	-0.71 [-1.30, -0.11]
Week 60	29	19.44 (23.60)	7.47 (13.05)	-18.57 (3.62)	14	38.10 (32.96)	19.05 (28.39)	-8.82 (5.07)	-9.75 [-22.25, 2.75], 0.126	-0.49 [-1.13, 0.16]
Week 72	27	17.24 (20.65)	7.41 (12.52)	-18.84 (3.71)	16	40.63 (34.94)	13.54 (23.74)	-12.53 (4.94)	-6.31 [-18.80, 6.17], 0.320	-0.31 [-0.93, 0.31]
Week 84	24	17.90 (21.15)	9.72 (17.66)	-16.28 (3.81)	13	35.90 (33.23)	19.23 (31.07)	-6.97 (5.16)	-9.31 [-22.17, 3.55], 0.155	-0.48 [-1.16, 0.21]
Week 96	23	17.95 (21.56)	7.25 (12.13)	-18.77 (3.86)	14	38.10 (32.96)	19.05 (26.03)	-9.09 (5.09)	-9.67 [-22.50, 3.15], 0.138	-0.49 [-1.16, 0.18]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:23

TABLE 5.1.5.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual activity - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	179	24.39 (25.25)	NE (NE)	-13.53 (1.01)	89	23.78 (24.86)	NE (NE)	-13.13 (1.50)	-0.40 [-3.95, 3.15], 0.825	-0.03 [-0.28, 0.23]
Day 29	166	25.00 (25.14)	18.88 (24.72)	-5.95 (1.43)	81	23.98 (25.27)	13.37 (19.79)	-10.93 (2.04)	4.97 [0.08, 9.87], 0.046	0.27 [0.00, 0.54]
Week 12	166	24.46 (25.53)	15.16 (22.16)	-9.51 (1.43)	82	25.00 (25.29)	13.82 (21.72)	-11.18 (2.04)	1.66 [-3.22, 6.55], 0.504	0.09 [-0.17, 0.35]
Week 24	160	24.60 (25.67)	12.50 (20.05)	-12.33 (1.45)	79	23.96 (25.69)	10.34 (18.36)	-14.46 (2.06)	2.13 [-2.81, 7.08], 0.397	0.12 [-0.15, 0.39]
Week 36	158	24.90 (25.15)	11.50 (21.36)	-12.91 (1.46)	74	23.46 (25.27)	12.16 (19.76)	-12.28 (2.11)	-0.64 [-5.67, 4.40], 0.804	-0.03 [-0.31, 0.24]
Week 48	148	24.94 (25.45)	10.47 (20.87)	-14.12 (1.49)	73	24.10 (24.70)	14.38 (19.31)	-9.30 (2.12)	-4.82 [-9.90, 0.27], 0.063	-0.26 [-0.55, 0.02]
Week 60	144	25.28 (26.11)	9.61 (18.76)	-15.01 (1.50)	69	25.85 (25.49)	9.18 (17.97)	-14.54 (2.16)	-0.47 [-5.64, 4.70], 0.859	-0.03 [-0.31, 0.26]
Week 72	140	25.41 (26.52)	9.64 (20.97)	-14.94 (1.52)	58	25.99 (26.13)	10.34 (18.42)	-14.41 (2.30)	-0.52 [-5.93, 4.88], 0.850	-0.03 [-0.34, 0.28]
Week 84	135	25.30 (26.74)	7.53 (17.83)	-17.25 (1.54)	50	26.28 (27.68)	9.33 (19.97)	-15.58 (2.43)	-1.67 [-7.31, 3.96], 0.561	-0.10 [-0.42, 0.23]
Week 96	125	25.00 (27.00)	11.47 (22.44)	-14.10 (1.58)	50	27.88 (26.96)	9.33 (16.20)	-16.29 (2.43)	2.19 [-3.49, 7.88], 0.449	0.13 [-0.20, 0.45]
Week 108	101	24.30 (26.63)	9.41 (19.92)	-14.91 (1.70)	41	26.19 (26.83)	8.54 (20.45)	-15.90 (2.61)	0.99 [-5.12, 7.11], 0.750	0.06 [-0.30, 0.42]
Week 120	99	23.93 (26.50)	8.08 (18.95)	-15.22 (1.71)	29	23.89 (25.78)	10.92 (25.70)	-13.35 (3.00)	-1.87 [-8.65, 4.91], 0.588	-0.11 [-0.53, 0.30]
Week 132	81	24.12 (26.29)	10.49 (22.74)	-13.66 (1.85)	25	27.33 (26.30)	10.00 (18.63)	-14.02 (3.19)	0.36 [-6.87, 7.60], 0.922	0.02 [-0.43, 0.47]
Week 144	70	21.69 (25.41)	7.14 (19.36)	-15.18 (1.97)	17	23.53 (28.30)	9.80 (16.73)	-12.08 (3.76)	-3.10 [-11.42, 5.21], 0.464	-0.20 [-0.73, 0.33]
Week 156	62	23.23 (24.09)	9.95 (21.01)	-14.35 (2.05)	13	25.64 (30.89)	14.10 (25.32)	-9.53 (4.24)	-4.82 [-14.06, 4.42], 0.307	-0.31 [-0.91, 0.29]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:23

TABLE 5.1.5.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual activity - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	170	24.71 (25.66)	NE (NE)	-14.13 (1.01)	38	25.88 (21.47)	NE (NE)	-9.71 (2.20)	-4.42 [-9.20, 0.35], 0.069	-0.33 [-0.68, 0.03]
Day 29	160	25.05 (25.56)	17.19 (22.77)	-7.54 (1.40)	34	26.47 (22.14)	17.65 (20.49)	-7.73 (3.01)	0.18 [-6.33, 6.69], 0.957	0.01 [-0.36, 0.38]
Week 12	157	24.63 (25.77)	12.74 (18.69)	-11.91 (1.41)	36	25.93 (21.25)	18.06 (20.46)	-6.66 (2.96)	-5.25 [-11.69, 1.19], 0.110	-0.29 [-0.66, 0.07]
Week 24	156	23.63 (25.60)	11.11 (19.06)	-13.41 (1.41)	31	26.56 (21.94)	11.83 (14.40)	-13.75 (3.12)	0.34 [-6.38, 7.06], 0.921	0.02 [-0.37, 0.40]
Week 36	155	23.61 (24.90)	11.51 (20.86)	-12.57 (1.41)	30	27.22 (22.09)	17.22 (24.17)	-7.35 (3.16)	-5.22 [-12.01, 1.57], 0.132	-0.30 [-0.69, 0.09]
Week 48	141	24.14 (24.68)	10.52 (21.21)	-13.79 (1.46)	28	27.01 (22.46)	20.83 (21.09)	-3.29 (3.23)	-10.50 [-17.45, -3.55], 0.003	-0.61 [-1.02, -0.20]
Week 60	141	24.83 (25.78)	10.87 (19.92)	-13.66 (1.46)	29	27.59 (22.39)	14.37 (18.75)	-9.52 (3.19)	-4.13 [-11.02, 2.75], 0.239	-0.24 [-0.64, 0.16]
Week 72	141	24.71 (25.54)	9.34 (20.45)	-15.72 (1.46)	25	26.67 (24.06)	10.00 (15.21)	-14.70 (3.35)	-1.02 [-8.19, 6.15], 0.780	-0.06 [-0.49, 0.37]
Week 84	140	24.65 (25.55)	8.69 (17.60)	-16.45 (1.46)	25	24.67 (23.13)	10.67 (17.92)	-11.14 (3.35)	-5.30 [-12.47, 1.87], 0.147	-0.31 [-0.74, 0.11]
Week 96	129	24.13 (25.74)	10.59 (21.34)	-14.87 (1.50)	23	25.36 (23.50)	15.22 (21.27)	-8.65 (3.44)	-6.22 [-13.60, 1.15], 0.098	-0.37 [-0.82, 0.07]
Week 108	106	22.57 (25.29)	8.65 (17.55)	-15.96 (1.60)	17	22.22 (23.57)	9.80 (22.09)	-10.77 (3.84)	-5.19 [-13.34, 2.97], 0.212	-0.32 [-0.84, 0.19]
Week 120	101	22.98 (25.47)	6.27 (13.51)	-18.07 (1.63)	15	20.00 (15.69)	7.78 (15.26)	-13.45 (4.04)	-4.62 [-13.15, 3.91], 0.288	-0.29 [-0.84, 0.25]
Week 132	81	24.21 (25.92)	9.26 (20.07)	-15.65 (1.76)	13	20.51 (15.45)	10.26 (22.09)	-9.49 (4.26)	-6.16 [-15.20, 2.89], 0.182	-0.40 [-0.98, 0.19]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:23

TABLE 5.1.5.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual activity - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)			Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)			Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	103	22.82 (24.03)	NE (NE)	-13.13 (1.42)	118	24.86 (27.02)	NE (NE)	-13.52 (1.40)	0.39 [-3.54, 4.31], 0.846	0.03 [-0.24, 0.29]
Day 29	96	22.79 (24.22)	19.44 (24.50)	-4.17 (1.95)	102	25.40 (27.26)	15.03 (21.17)	-9.63 (1.87)	5.46 [0.16, 10.76], 0.044	0.29 [0.01, 0.57]
Week 12	95	22.62 (24.55)	16.67 (22.15)	-7.06 (1.96)	109	25.99 (27.54)	13.00 (23.72)	-12.18 (1.83)	5.12 [-0.15, 10.38], 0.057	0.27 [-0.01, 0.54]
Week 24	88	22.28 (23.61)	13.45 (21.57)	-10.72 (2.01)	109	24.77 (27.18)	10.09 (17.86)	-14.78 (1.83)	4.07 [-1.27, 9.40], 0.135	0.21 [-0.07, 0.49]
Week 36	86	23.03 (23.64)	10.27 (18.64)	-14.57 (2.03)	100	25.33 (27.72)	12.50 (20.84)	-12.33 (1.88)	-2.24 [-7.68, 3.20], 0.419	-0.12 [-0.41, 0.17]
Week 48	80	23.17 (24.11)	9.58 (18.90)	-15.01 (2.08)	94	24.56 (27.49)	12.41 (20.29)	-11.25 (1.92)	-3.76 [-9.32, 1.80], 0.185	-0.20 [-0.50, 0.10]
Week 60	72	23.81 (24.40)	8.80 (17.46)	-16.24 (2.16)	81	24.69 (27.15)	8.44 (18.09)	-15.00 (2.03)	-1.24 [-7.05, 4.56], 0.674	-0.07 [-0.39, 0.25]
Week 72	70	23.00 (24.78)	6.90 (13.15)	-16.94 (2.18)	71	26.62 (28.89)	9.86 (18.60)	-14.21 (2.13)	-2.73 [-8.72, 3.25], 0.370	-0.15 [-0.48, 0.18]
Week 84	62	22.56 (23.47)	7.80 (18.04)	-16.33 (2.27)	59	26.23 (29.26)	10.45 (21.42)	-14.38 (2.28)	-1.94 [-8.26, 4.38], 0.546	-0.11 [-0.47, 0.25]
Week 96	58	24.32 (25.74)	9.48 (17.96)	-15.97 (2.33)	59	27.87 (28.01)	8.47 (15.59)	-17.27 (2.28)	1.29 [-5.11, 7.70], 0.692	0.07 [-0.29, 0.44]
Week 108	47	26.80 (25.84)	12.06 (22.44)	-13.45 (2.52)	44	25.38 (26.78)	10.98 (21.85)	-15.57 (2.55)	2.12 [-4.90, 9.14], 0.554	0.12 [-0.29, 0.53]
Week 120	42	24.62 (24.77)	11.11 (24.60)	-12.42 (2.63)	27	26.19 (29.20)	12.96 (26.69)	-13.55 (3.12)	1.12 [-6.87, 9.12], 0.783	0.07 [-0.42, 0.55]
Week 132	36	24.56 (24.12)	11.57 (25.76)	-12.11 (2.79)	25	28.67 (29.47)	12.00 (18.95)	-13.88 (3.23)	1.76 [-6.63, 10.15], 0.680	0.11 [-0.40, 0.62]
Week 144	33	24.76 (23.35)	6.57 (13.78)	-15.69 (2.89)	15	29.17 (32.49)	13.33 (20.12)	-15.72 (4.07)	0.03 [-9.78, 9.84], 0.995	0.00 [-0.61, 0.61]
Week 156	26	26.19 (25.43)	8.97 (20.67)	-13.13 (3.19)	13	28.21 (33.60)	16.67 (26.35)	-9.50 (4.32)	-3.63 [-14.15, 6.89], 0.499	-0.22 [-0.89, 0.44]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:24

TABLE 5.1.5.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual activity - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.4170
Geographic Region	0.1185
Volume of Disease	0.0823

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:24

TABLE 5.1.6.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-PR25 - Sexual functioning (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - mITT

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	213	42 (19.7%)	171 (80.3%)	11.47 (1.49)	8.31 [3.06; 13.83]	0.72 [0.44; 1.19]	0.1983	0.8313
Docetaxel + NSAA + ADT	149	29 (19.5%)	120 (80.5%)	6.22 (0.84)	5.26 [2.79; 7.82]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	96	4 (4.2%)	92 (95.8%)	7.86 (1.68)	11.20 [2.79; NE]	0.86 [0.19; 3.87]	0.8405	0.8313
Docetaxel + NSAA + ADT	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	7.49 (2.57)	11.30 [1.02; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	61	14 (23.0%)	47 (77.0%)	12.48 (2.71)	9.00 [1.18; 22.24]	0.57 [0.22; 1.47]	0.2428	0.9302
Docetaxel + NSAA + ADT	48	8 (16.7%)	40 (83.3%)	5.04 (1.43)	3.06 [0.95; 11.30]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	43	5 (11.6%)	38 (88.4%)	6.84 (2.77)	5.55 [0.92; 16.69]	0.77 [0.20; 2.92]	0.7010	0.9302
Docetaxel + NSAA + ADT	24	5 (20.8%)	19 (79.2%)	5.49 (1.93)	5.24 [0.95; 11.07]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	205	27 (13.2%)	178 (86.8%)	10.39 (1.45)	5.78 [2.89; 14.06]	0.85 [0.47; 1.55]	0.5924	0.9302
Docetaxel + NSAA + ADT	99	19 (19.2%)	80 (80.8%)	7.13 (1.04)	5.55 [2.56; 11.30]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	195	32 (16.4%)	163 (83.6%)	11.56 (1.72)	8.34 [2.79; 13.83]	0.65 [0.33; 1.29]	0.2121	0.7585
Docetaxel + NSAA + ADT	45	12 (26.7%)	33 (73.3%)	5.77 (1.40)	3.02 [0.99; 11.30]			
High								
Enzalutamide + ADT	114	14 (12.3%)	100 (87.7%)	10.66 (2.07)	5.75 [3.06; 22.11]	0.74 [0.36; 1.51]	0.4078	0.7585
Docetaxel + NSAA + ADT	126	20 (15.9%)	106 (84.1%)	6.28 (0.83)	5.49 [2.79; 11.17]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 12.76).
(a) Number of subjects in the mITT population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favoring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value was based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:24

TABLE 5.1.6.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual functioning - Age Group (Years): < 75

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=149)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	63	48.77 (26.28)	NE (NE)	-16.26 (2.29)	43	65.50 (20.70)	NE (NE)	-12.79 (2.93)	-3.47 [-10.99, 4.06], 0.363	-0.18 [-0.57, 0.21]
Day 29	47	49.42 (26.69)	43.03 (25.19)	-9.65 (3.14)	31	61.88 (23.43)	54.03 (22.24)	-4.36 (3.88)	-5.29 [-15.34, 4.76], 0.301	-0.24 [-0.69, 0.22]
Week 12	42	49.31 (26.25)	37.50 (23.93)	-16.04 (3.32)	28	62.41 (23.33)	50.30 (22.72)	-7.97 (4.03)	-8.07 [-18.59, 2.44], 0.132	-0.36 [-0.84, 0.12]
Week 24	32	49.72 (26.74)	42.53 (21.68)	-12.60 (3.62)	14	62.59 (23.81)	47.02 (16.21)	-13.99 (5.40)	1.39 [-11.47, 14.25], 0.832	0.07 [-0.56, 0.69]
Week 36	25	50.41 (26.68)	37.33 (21.93)	-19.68 (4.03)	15	62.21 (23.87)	41.11 (21.47)	-15.82 (5.21)	-3.86 [-16.91, 9.18], 0.560	-0.19 [-0.83, 0.46]
Week 48	19	51.20 (25.98)	39.33 (21.96)	-17.31 (4.55)	13	63.21 (25.00)	42.95 (21.14)	-13.84 (5.55)	-3.47 [-17.67, 10.74], 0.631	-0.17 [-0.87, 0.54]
Week 60	23	51.98 (26.78)	37.68 (25.85)	-18.32 (4.19)	11	61.81 (25.07)	50.76 (21.56)	-14.39 (6.19)	-3.93 [-18.87, 11.01], 0.605	-0.18 [-0.90, 0.54]
Week 72	20	51.37 (27.04)	35.97 (25.94)	-20.21 (4.48)	11	60.42 (24.49)	40.66 (24.10)	-19.18 (6.11)	-1.03 [-16.29, 14.23], 0.895	-0.05 [-0.78, 0.69]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:25

TABLE 5.1.6.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual functioning - Age Group (Years): >= 75

Table not produced due to small sample size resulting in convergence issues of the MMRM model.

TABLE 5.1.6.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual functioning - Geographic Region: North America

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=48)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	17	57.68 (23.23)	NE (NE)	-18.23 (4.56)	11	64.39 (25.57)	NE (NE)	-12.54 (6.51)	-5.69 [-21.97, 10.59], 0.480	-0.26 [-1.02, 0.50]
Day 29	11	61.00 (25.83)	50.00 (19.72)	-9.83 (6.36)	11	67.95 (25.42)	53.79 (21.20)	-4.44 (6.66)	-5.39 [-23.71, 12.93], 0.557	-0.24 [-1.08, 0.60]
Week 12	11	58.57 (25.40)	38.64 (17.59)	-19.84 (6.32)	7	62.88 (24.26)	45.24 (29.38)	-10.48 (8.03)	-9.37 [-29.72, 10.99], 0.360	-0.42 [-1.37, 0.54]
Week 24	8	58.20 (23.82)	46.53 (17.55)	-12.86 (7.10)	3	62.88 (24.26)	38.89 (9.62)	-18.97 (11.58)	6.11 [-21.01, 33.23], 0.654	0.27 [-1.06, 1.61]
Week 36	7	59.26 (25.07)	35.71 (22.42)	-23.36 (7.72)	3	64.17 (25.17)	50.00 (25.00)	-11.31 (12.00)	-12.06 [-41.59, 17.48], 0.417	-0.50 [-1.87, 0.87]
Week 48	5	60.10 (24.90)	35.56 (20.73)	-23.60 (8.67)	3	65.63 (30.35)	47.22 (25.46)	-14.22 (11.45)	-9.38 [-38.36, 19.59], 0.519	-0.40 [-1.85, 1.04]
Week 60	7	62.13 (23.77)	40.48 (22.27)	-19.88 (7.63)	2	58.33 (30.62)	54.17 (29.46)	-15.83 (13.74)	-4.05 [-35.92, 27.82], 0.800	-0.18 [-1.75, 1.40]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:25

TABLE 5.1.6.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual functioning - Geographic Region: European Union

Table not produced due to small sample size resulting in convergence issues of the MMRM model.

TABLE 5.1.6.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual functioning - Geographic Region: Rest of the World

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	47	47.52 (25.83)	NE (NE)	-13.64 (2.55)	31	65.86 (18.30)	NE (NE)	-8.96 (3.29)	-4.68 [-13.17, 3.81], 0.275	-0.25 [-0.70, 0.21]
Day 29	35	47.66 (25.28)	42.06 (26.64)	-7.64 (3.73)	21	60.35 (23.01)	56.22 (24.07)	-2.41 (4.71)	-5.24 [-17.48, 7.00], 0.400	-0.23 [-0.77, 0.31]
Week 12	31	47.95 (24.91)	36.56 (25.68)	-14.74 (3.89)	19	62.16 (22.87)	51.32 (22.17)	-8.45 (5.05)	-6.29 [-19.33, 6.74], 0.342	-0.27 [-0.84, 0.30]
Week 24	24	48.90 (26.20)	42.13 (22.80)	-12.44 (4.24)	10	62.37 (23.49)	51.67 (19.56)	-8.58 (6.68)	-3.86 [-19.47, 11.75], 0.626	-0.18 [-0.92, 0.56]
Week 36	17	48.94 (25.56)	39.71 (23.67)	-16.55 (4.98)	11	60.75 (23.29)	41.67 (18.63)	-12.66 (6.21)	-3.89 [-19.66, 11.89], 0.627	-0.18 [-0.94, 0.58]
Week 48	15	49.18 (25.01)	40.93 (23.60)	-14.06 (5.29)	10	62.50 (23.47)	45.83 (23.25)	-11.10 (6.55)	-2.96 [-19.70, 13.78], 0.728	-0.14 [-0.94, 0.66]
Week 60	17	50.33 (25.86)	36.76 (27.96)	-16.40 (5.04)	9	61.72 (23.37)	52.78 (20.83)	-10.54 (7.23)	-5.85 [-23.70, 11.99], 0.518	-0.26 [-1.07, 0.55]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All assessments up to and including W73 are used in the analysis.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:25

TABLE 5.1.6.2.2.6: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual functioning - Volume of Disease: Low

	Enzalutamide + ADT (n=195)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=45)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	46	46.86 (26.91)	NE (NE)	-15.02 (2.76)	15	68.89 (17.39)	NE (NE)	-15.22 (4.67)	0.20 [-10.94, 11.33], 0.972	0.01 [-0.57, 0.59]
Day 29	33	49.21 (26.53)	40.32 (25.07)	-10.96 (3.77)	11	61.98 (21.51)	58.59 (25.38)	0.34 (6.54)	-11.30 [-26.64, 4.05], 0.148	-0.49 [-1.18, 0.20]
Week 12	30	49.49 (26.68)	34.44 (24.05)	-16.84 (3.90)	12	61.76 (20.85)	47.22 (20.34)	-12.04 (6.28)	-4.79 [-19.78, 10.20], 0.528	-0.21 [-0.88, 0.46]
Week 24	21	48.99 (26.30)	41.67 (22.67)	-11.29 (4.48)	6	63.89 (20.81)	44.44 (20.18)	-20.43 (8.64)	9.13 [-10.32, 28.59], 0.355	0.41 [-0.50, 1.33]
Week 36	15	50.57 (26.76)	35.56 (23.03)	-19.29 (5.19)	6	61.67 (19.36)	31.94 (23.81)	-26.83 (8.57)	7.54 [-12.50, 27.57], 0.459	0.34 [-0.61, 1.29]
Week 48	10	52.32 (25.49)	40.00 (26.42)	-15.00 (6.28)	6	61.90 (20.07)	40.74 (26.80)	-19.91 (8.51)	4.92 [-16.39, 26.22], 0.649	0.22 [-0.79, 1.24]
Week 60	18	51.00 (26.70)	37.04 (28.04)	-16.77 (4.80)	7	61.67 (19.36)	54.76 (21.97)	-12.45 (8.16)	-4.32 [-23.37, 14.73], 0.655	-0.19 [-1.07, 0.68]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:25

TABLE 5.1.6.2.2.7: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual functioning - Volume of Disease: High

	Enzalutamide + ADT (n=114)				Docetaxel + NSAA + ADT (n=126)				Enzalutamide + ADT vs Docetaxel + NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Score Value: Mean (SD)	Change from Baseline: LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	24	54.17 (21.84)	NE (NE)	-16.46 (3.33)	33	64.65 (21.15)	NE (NE)	-9.82 (3.35)	-6.64 [-16.25, 2.97], 0.171	-0.36 [-0.89, 0.17]
Day 29	17	53.76 (25.17)	49.02 (23.18)	-8.32 (4.87)	23	62.86 (23.77)	53.14 (20.89)	-6.07 (4.27)	-2.25 [-15.20, 10.71], 0.732	-0.11 [-0.73, 0.52]
Week 12	15	51.61 (23.22)	42.78 (21.05)	-14.83 (5.29)	17	63.74 (23.59)	50.98 (24.88)	-7.13 (4.84)	-7.69 [-22.06, 6.67], 0.291	-0.36 [-1.06, 0.34]
Week 24	15	53.87 (24.79)	42.22 (18.76)	-15.68 (5.12)	9	63.10 (24.11)	51.85 (15.47)	-7.99 (6.42)	-7.69 [-23.96, 8.58], 0.351	-0.38 [-1.21, 0.46]
Week 36	11	52.42 (24.17)	42.42 (21.56)	-18.22 (5.87)	10	63.02 (24.86)	45.00 (18.92)	-11.33 (6.14)	-6.89 [-23.70, 9.92], 0.419	-0.34 [-1.20, 0.53]
Week 48	11	51.49 (24.43)	37.88 (18.77)	-19.55 (5.89)	9	64.84 (25.73)	46.91 (18.45)	-11.02 (6.53)	-8.53 [-25.96, 8.90], 0.335	-0.41 [-1.30, 0.48]
Week 60	8	55.06 (24.36)	37.50 (19.42)	-22.14 (6.82)	5	63.00 (27.01)	46.67 (20.07)	-15.36 (8.69)	-6.78 [-28.77, 15.22], 0.543	-0.32 [-1.44, 0.80]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Only subjects with a baseline and at least one post-baseline score are included in the analysis. All safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints.
(1) N is the number of subjects with a baseline and a post-baseline score at corresponding timepoint. For Overall, N is the number of subjects with a baseline and at least one post-baseline score.
(2) Estimates are based on a mixed model repeated measures treating time categorical: Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
CI = confidence interval; LSMean=least square means; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:26

TABLE 5.1.6.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual functioning - Interactions between treatment and subgroup - mITT

Subgroup	P-Value
Age	0.3022
Geographic Region	0.6622
Volume of Disease	0.7556

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive difference in mean change from baseline favours enzalutamide + ADT over placebo + ADT.
Change=Treatment Group + Baseline PRO Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline PRO Value + Subgroup + Treatment Group*Subgroup.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Friday, February 28, 2020 at 20:22:26

Anhang 4-X: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 1 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events					
Overall Population	1516.2 (12,354)	2382.2 (1,306)	1658.01 (76.67) [1514.00 ; 1815.72]	2458.05 (170.59) [2144.69 ; 2817.19]	0.67 [0.57 ; 0.79] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	1540.7 (8,863)	2334.8 (1,118)	1683.14 (93.70) [1508.59 ; 1877.88]	2422.63 (180.45) [2092.51 ; 2804.82]	0.69 [0.58 ; 0.83] p=0.0001 [1]
>=75 years	1457.3 (3,491)	2709.8 (188)	1600.12 (132.31) [1358.42 ; 1884.84]	2724.37 (528.51) [1855.30 ; 4000.53]	0.59 [0.39 ; 0.89] p=0.0130 [1]
Interaction p-value					p=0.4724
Geographic Regions					
North America	2866.7 (4,018)	3495.0 (557)	3054.32 (323.51) [2475.79 ; 3768.03]	3651.16 (467.79) [2832.14 ; 4707.03]	0.84 [0.60 ; 1.16] p=0.2854 [1]
European Union	2051.3 (1,821)	2025.7 (162)	2047.54 (240.71) [1618.96 ; 2589.58]	2040.09 (357.80) [1437.10 ; 2896.09]	1.00 [0.66 ; 1.53] p=0.9863 [1]
Rest of the World	1112.0 (6,515)	1900.4 (587)	1174.57 (55.71) [1069.90 ; 1289.48]	1945.08 (157.42) [1658.72 ; 2280.89]	0.60 [0.50 ; 0.73] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0361
Disease Volume Groups					
Low Volume	1462.1 (7,965)	2364.7 (316)	1578.05 (93.99) [1403.35 ; 1774.50]	2646.98 (379.25) [1996.07 ; 3510.15]	0.60 [0.44 ; 0.81] p=0.0010 [1]
High Volume	1625.3 (4,389)	2387.9 (990)	1797.86 (132.44) [1554.97 ; 2078.68]	2399.79 (185.60) [2060.63 ; 2794.76]	0.75 [0.61 ; 0.92] p=0.0074 [1]
Interaction p-value					p=0.2227

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:49

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events excluding Progression Events					
Overall Population	1507.6 (12,284)	2378.6 (1,304)	1648.14 (76.22) [1504.96 ; 1804.93]	2456.05 (170.57) [2142.75 ; 2815.16]	0.67 [0.57 ; 0.79] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	1533.4 (8,821)	2330.6 (1,116)	1676.28 (93.37) [1502.35 ; 1870.34]	2418.63 (180.25) [2088.89 ; 2800.41]	0.69 [0.58 ; 0.83] p<.0001 [1]
>=75 years	1445.6 (3,463)	2709.8 (188)	1583.37 (130.74) [1344.52 ; 1864.66]	2724.36 (527.74) [1856.32 ; 3998.31]	0.58 [0.38 ; 0.88] p=0.0112 [1]
Interaction p-value					p=0.4515
Geographic Regions					
North America	2863.1 (4,013)	3495.0 (557)	3042.05 (321.84) [2466.45 ; 3751.98]	3651.10 (467.34) [2832.77 ; 4705.82]	0.83 [0.60 ; 1.16] p=0.2742 [1]
European Union	2029.9 (1,802)	2025.7 (162)	2032.61 (238.32) [1608.16 ; 2569.07]	2040.02 (356.79) [1438.45 ; 2893.17]	1.00 [0.65 ; 1.52] p=0.9863 [1]
Rest of the World	1104.2 (6,469)	1893.9 (585)	1166.11 (55.32) [1062.17 ; 1280.22]	1938.78 (156.97) [1653.24 ; 2273.63]	0.60 [0.50 ; 0.72] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0369
Disease Volume Groups					
Low Volume	1452.9 (7,915)	2364.7 (316)	1569.51 (93.56) [1395.62 ; 1765.08]	2647.08 (379.48) [1995.82 ; 3510.86]	0.59 [0.44 ; 0.81] p=0.0009 [1]
High Volume	1617.8 (4,369)	2383.1 (988)	1785.66 (131.44) [1544.60 ; 2064.34]	2395.10 (185.14) [2056.76 ; 2789.09]	0.75 [0.60 ; 0.92] p=0.0064 [1]
Interaction p-value					p=0.2216

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:49

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
General Disorders And Administration Site Conditions					
Overall Population	236.5 (1,927)	390.3 (214)	250.16 (13.83) [224.41 ; 278.86]	393.93 (38.34) [325.36 ; 476.95]	0.64 [0.51 ; 0.79] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	231.9 (1,334)	380.1 (182)	243.22 (15.98) [213.73 ; 276.77]	382.09 (39.78) [311.35 ; 468.90]	0.64 [0.50 ; 0.81] p=0.0003 [1]
>=75 years	247.5 (593)	461.2 (32)	266.48 (27.22) [217.68 ; 326.22]	479.30 (129.34) [280.87 ; 817.90]	0.56 [0.31 ; 0.98] p=0.0441 [1]
Interaction p-value					p=0.6608
Geographic Regions					
North America	294.7 (413)	451.8 (72)	317.81 (40.31) [247.15 ; 408.68]	456.78 (80.70) [321.80 ; 648.36]	0.70 [0.45 ; 1.07] p=0.0982 [1]
European Union	274.9 (244)	400.1 (32)	263.05 (41.06) [192.59 ; 359.30]	398.79 (102.74) [238.36 ; 667.21]	0.66 [0.36 ; 1.20] p=0.1720 [1]
Rest of the World	216.8 (1,270)	356.1 (110)	229.07 (15.07) [201.26 ; 260.72]	360.41 (47.07) [278.74 ; 466.02]	0.64 [0.48 ; 0.85] p=0.0021 [1]
Interaction p-value					p=0.9433
Disease Volume Groups					
Low Volume	224.7 (1,224)	419.1 (56)	231.62 (16.95) [200.53 ; 267.55]	429.99 (86.31) [289.56 ; 638.52]	0.54 [0.35 ; 0.82] p=0.0041 [1]
High Volume	260.3 (703)	381.1 (158)	283.60 (23.94) [240.14 ; 334.93]	382.23 (40.86) [309.64 ; 471.84]	0.74 [0.57 ; 0.97] p=0.0294 [1]
Interaction p-value					p=0.1952

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:49

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Fatigue					
Overall Population	181.3 (1,477)	255.4 (140)	187.43 (11.16) [166.73 ; 210.70]	256.43 (28.75) [205.72 ; 319.63]	0.73 [0.57 ; 0.94] p=0.0139 [1]
Age Groups					
<75 years	178.5 (1,027)	248.5 (119)	184.32 (13.17) [160.16 ; 212.12]	248.81 (30.04) [196.22 ; 315.50]	0.74 [0.56 ; 0.98] p=0.0332 [1]
>=75 years	187.9 (450)	302.7 (21)	194.58 (20.96) [157.20 ; 240.85]	310.89 (94.38) [170.42 ; 567.17]	0.63 [0.33 ; 1.18] p=0.1484 [1]
Interaction p-value					p=0.6317
Geographic Regions					
North America	214.8 (301)	269.8 (43)	231.64 (32.85) [174.87 ; 306.84]	268.94 (56.69) [177.08 ; 408.45]	0.86 [0.52 ; 1.43] p=0.5580 [1]
European Union	179.1 (159)	237.6 (19)	173.49 (28.53) [124.91 ; 240.96]	237.86 (70.46) [131.62 ; 429.84]	0.73 [0.37 ; 1.44] p=0.3552 [1]
Rest of the World	173.6 (1,017)	252.5 (78)	178.26 (12.65) [155.04 ; 204.97]	254.60 (37.75) [190.17 ; 340.85]	0.70 [0.51 ; 0.97] p=0.0309 [1]
Interaction p-value					p=0.7899
Disease Volume Groups					
Low Volume	174.8 (952)	284.4 (38)	176.93 (13.80) [151.73 ; 206.32]	287.57 (65.03) [184.19 ; 448.97]	0.62 [0.38 ; 0.99] p=0.0434 [1]
High Volume	194.4 (525)	246.0 (102)	206.28 (18.97) [172.09 ; 247.26]	246.22 (30.78) [192.48 ; 314.97]	0.84 [0.62 ; 1.14] p=0.2551 [1]
Interaction p-value					p=0.2701

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:49

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Pain					
Overall Population	13.9 (113)	43.8 (24)	16.01 (2.73) [11.46 ; 22.37]	44.54 (12.43) [25.74 ; 77.06]	0.36 [0.19 ; 0.68] p=0.0018 [1]
Age Groups					
<75 years	13.0 (75)	43.9 (21)	15.05 (3.17) [9.95 ; 22.77]	43.56 (13.16) [24.05 ; 78.91]	0.35 [0.17 ; 0.71] p=0.0041 [1]
>=75 years	15.9 (38)	43.2 (3)	18.20 (5.22) [10.31 ; 32.13]	51.27 (39.70) [11.06 ; 237.60]	0.35 [0.07 ; 1.82] p=0.2115 [1]
Interaction p-value					p=0.9804
Geographic Regions					
North America	9.3 (13)	37.6 (6)	9.79 (4.17) [4.21 ; 22.76]	37.13 (20.11) [12.69 ; 108.66]	0.26 [0.07 ; 1.03] p=0.0557 [1]
European Union	15.8 (14)	87.5 (7)	17.57 (8.23) [6.89 ; 44.80]	85.95 (54.14) [24.42 ; 302.52]	0.20 [0.04 ; 0.98] p=0.0473 [1]
Rest of the World	14.7 (86)	35.6 (11)	17.44 (3.50) [11.75 ; 25.90]	37.40 (14.59) [17.36 ; 80.58]	0.47 [0.20 ; 1.10] p=0.0828 [1]
Interaction p-value					p=0.5813
Disease Volume Groups					
Low Volume	8.3 (45)	44.9 (6)	8.92 (1.89) [5.88 ; 13.52]	43.90 (22.75) [15.82 ; 121.87]	0.20 [0.07 ; 0.61] p=0.0048 [1]
High Volume	25.2 (68)	43.4 (18)	29.03 (7.33) [17.66 ; 47.74]	44.75 (14.13) [24.02 ; 83.37]	0.65 [0.29 ; 1.44] p=0.2854 [1]
Interaction p-value					p=0.1021

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:49

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Oedema Peripheral					
Overall Population	14.7 (120)	36.5 (20)	14.72 (1.34) [12.30 ; 17.61]	36.38 (8.14) [23.45 ; 56.46]	0.40 [0.25 ; 0.65] p=0.0002 [2]
Age Groups					
<75 years	13.6 (78)	35.5 (17)	13.55 (1.53) [10.84 ; 16.93]	35.40 (8.58) [21.97 ; 57.03]	0.38 [0.23 ; 0.65] p=0.0004 [2]
>=75 years	17.5 (42)	43.2 (3)	17.52 (2.70) [12.91 ; 23.78]	43.21 (24.95) [13.77 ; 135.58]	0.41 [0.12 ; 1.32] p=0.1336 [2]
Interaction p-value					p=0.9300
Geographic Regions					
North America	32.1 (45)	69.0 (11)	32.08 (4.78) [23.87 ; 43.12]	68.97 (20.80) [37.94 ; 125.40]	0.47 [0.24 ; 0.91] p=0.0249 [2]
European Union	2.3 (2)	12.5 (1)	2.25 (1.59) [0.55 ; 9.25]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	0.18 [0.02 ; 2.11] p=0.1699 [2]
Rest of the World	12.5 (73)	25.9 (8)	12.45 (1.46) [9.89 ; 15.68]	25.88 (9.15) [12.91 ; 51.90]	0.48 [0.23 ; 1.00] p=0.0504 [2]
Interaction p-value					p=0.7476
Disease Volume Groups					
Low Volume	12.5 (68)	52.4 (7)	12.47 (1.51) [9.82 ; 15.84]	52.35 (19.78) [24.86 ; 110.21]	0.24 [0.11 ; 0.52] p=0.0004 [2]
High Volume	19.3 (52)	31.4 (13)	19.24 (2.67) [14.64 ; 25.29]	31.25 (8.67) [18.10 ; 53.97]	0.62 [0.33 ; 1.13] p=0.1192 [2]
Interaction p-value					p=0.0601

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:49

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Influenza Like Illness					
Overall Population	3.6 (29)	14.6 (8)	3.56 (0.66) [2.47 ; 5.12]	14.55 (5.15) [7.27 ; 29.15]	0.24 [0.11 ; 0.54] p=0.0005 [2]
Age Groups					
<75 years	3.5 (20)	14.6 (7)	3.47 (0.78) [2.24 ; 5.39]	14.58 (5.51) [6.93 ; 30.65]	0.24 [0.10 ; 0.57] p=0.0012 [2]
>=75 years	3.8 (9)	14.4 (1)	3.75 (1.25) [1.94 ; 7.27]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.26 [0.03 ; 2.10] p=0.2046 [2]
Interaction p-value					p=0.9377
Geographic Regions					
North America	2.9 (4)	12.5 (2)	2.85 (1.43) [1.06 ; 7.69]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	0.23 [0.04 ; 1.27] p=0.0902 [2]
European Union	5.6 (5)	50.0 (4)	5.63 (2.52) [2.30 ; 13.75]	49.31 (24.65) [18.16 ; 133.88]	0.11 [0.03 ; 0.44] p=0.0019 [2]
Rest of the World	3.4 (20)	6.5 (2)	3.41 (0.76) [2.20 ; 5.30]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	0.53 [0.12 ; 2.27] p=0.3887 [2]
Interaction p-value					p=0.3111
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.9 (21)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	3.0 (8)	19.3 (8)	2.96 (1.05) [1.48 ; 5.94]	19.23 (6.80) [9.58 ; 38.60]	0.15 [0.06 ; 0.41] p=0.0002 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:50

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Gait Disturbance					
Overall Population	3.1 (25)	1.8 (1)	3.07 (0.61) [2.07 ; 4.54]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	1.69 [0.23 ; 12.50] p=0.6090 [2]
Age Groups					
<75 years	1.0 (6)	2.1 (1)	1.04 (0.43) [0.47 ; 2.33]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	0.50 [0.06 ; 4.19] p=0.5222 [2]
>=75 years	7.9 (19)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.9 (4)	6.3 (1)	2.85 (1.43) [1.06 ; 7.69]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.45 [0.05 ; 4.17] p=0.4825 [2]
European Union	5.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.7 (16)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.0 (11)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	5.2 (14)	2.4 (1)	5.18 (1.38) [3.06 ; 8.77]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	2.16 [0.28 ; 16.56] p=0.4590 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:50

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Pyrexia					
Overall Population	0.1 (1)	23.7 (13)	0.12 (0.12) [0.02 ; 0.88]	23.65 (6.56) [13.71 ; 40.79]	0.01 [0.00 ; 0.04] p<.0001 [2]
Age Groups					
<75 years	0	23.0 (11)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.4 (1)	28.8 (2)	0.42 (0.42) [0.06 ; 3.02]	28.81 (20.37) [7.10 ; 116.87]	0.01 [0.00 ; 0.16] p=0.0008 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	31.4 (5)	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.2 (1)	25.9 (8)	0.17 (0.17) [0.02 ; 1.22]	25.88 (9.15) [12.91 ; 51.90]	0.01 [0.00 ; 0.05] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.2 (1)	15.0 (2)	0.18 (0.18) [0.03 ; 1.32]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.01 [0.00 ; 0.14] p=0.0004 [2]
High Volume	0	26.5 (11)	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:50

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Asthenia					
Overall Population	1.8 (15)	1.8 (1)	1.84 (0.47) [1.11 ; 3.06]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	1.01 [0.13 ; 7.70] p=0.9914 [2]
Age Groups					
<75 years	1.7 (10)	2.1 (1)	1.74 (0.55) [0.93 ; 3.24]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	0.83 [0.11 ; 6.56] p=0.8630 [2]
>=75 years	2.1 (5)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	6.3 (1)	1.43 (1.01) [0.35 ; 5.79]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.23 [0.02 ; 2.58] p=0.2293 [2]
European Union	3.4 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.7 (10)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.8 (15)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0	2.4 (1)	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:50

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Vascular Disorders					
Overall Population	256.5 (2,090)	213.4 (117)	259.09 (14.31) [232.44 ; 288.79]	214.44 (24.92) [170.65 ; 269.45]	1.21 [0.94 ; 1.56] p=0.1422 [1]
Age Groups					
<75 years	262.8 (1,512)	219.3 (105)	266.59 (16.22) [236.52 ; 300.47]	220.63 (26.25) [174.60 ; 278.80]	1.21 [0.93 ; 1.57] p=0.1577 [1]
>=75 years	241.3 (578)	173.0 (12)	243.59 (29.53) [191.60 ; 309.69]	168.38 (64.23) [79.10 ; 358.43]	1.45 [0.65 ; 3.20] p=0.3582 [1]
Interaction p-value					p=0.6696
Geographic Regions					
North America	338.2 (474)	288.6 (46)	342.39 (41.74) [268.89 ; 436.00]	293.80 (57.55) [199.25 ; 433.23]	1.17 [0.74 ; 1.84] p=0.5085 [1]
European Union	312.0 (277)	187.6 (15)	313.20 (51.83) [225.03 ; 435.92]	186.25 (60.94) [96.88 ; 358.06]	1.68 [0.81 ; 3.50] p=0.1611 [1]
Rest of the World	228.5 (1,339)	181.3 (56)	227.03 (14.69) [199.89 ; 257.85]	181.41 (29.13) [132.26 ; 248.83]	1.25 [0.89 ; 1.76] p=0.1961 [1]
Interaction p-value					p=0.6812
Disease Volume Groups					
Low Volume	260.5 (1,419)	217.0 (29)	260.82 (17.53) [228.48 ; 297.74]	224.11 (51.90) [142.01 ; 353.66]	1.16 [0.72 ; 1.87] p=0.5299 [1]
High Volume	248.5 (671)	212.3 (88)	256.04 (24.60) [211.87 ; 309.40]	211.28 (28.72) [161.64 ; 276.16]	1.21 [0.87 ; 1.68] p=0.2496 [1]
Interaction p-value					p=0.8891

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:50

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hot Flush					
Overall Population	207.2 (1,688)	162.3 (89)	208.81 (12.43) [185.75 ; 234.72]	161.60 (21.01) [125.16 ; 208.64]	1.29 [0.98 ; 1.71] p=0.0738 [1]
Age Groups					
<75 years	220.9 (1,271)	165.0 (79)	224.46 (14.57) [197.56 ; 255.03]	164.57 (21.99) [126.53 ; 214.03]	1.36 [1.02 ; 1.83] p=0.0374 [1]
>=75 years	174.1 (417)	144.1 (10)	173.58 (23.22) [133.19 ; 226.23]	139.87 (58.41) [61.17 ; 319.81]	1.24 [0.52 ; 2.96] p=0.6233 [1]
Interaction p-value					p=0.8005
Geographic Regions					
North America	274.0 (384)	188.2 (30)	275.69 (33.79) [216.22 ; 351.53]	187.54 (41.69) [120.70 ; 291.40]	1.47 [0.89 ; 2.43] p=0.1320 [1]
European Union	229.8 (204)	137.5 (11)	232.46 (40.48) [164.17 ; 329.17]	136.80 (50.05) [65.86 ; 284.12]	1.70 [0.76 ; 3.82] p=0.1953 [1]
Rest of the World	187.8 (1,100)	155.4 (48)	186.24 (13.47) [161.53 ; 214.72]	154.71 (27.15) [109.54 ; 218.51]	1.20 [0.83 ; 1.75] p=0.3292 [1]
Interaction p-value					p=0.6697
Disease Volume Groups					
Low Volume	208.0 (1,133)	149.7 (20)	206.76 (14.65) [179.82 ; 237.72]	149.73 (39.77) [88.72 ; 252.67]	1.38 [0.80 ; 2.37] p=0.2416 [1]
High Volume	205.5 (555)	166.4 (69)	212.90 (22.78) [172.44 ; 262.85]	165.38 (25.29) [122.36 ; 223.52]	1.29 [0.89 ; 1.86] p=0.1773 [1]
Interaction p-value					p=0.8299

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:51

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hypertension					
Overall Population	37.4 (305)	20.1 (11)	39.08 (6.52) [28.16 ; 54.24]	20.79 (7.75) [9.99 ; 43.23]	1.88 [0.84 ; 4.19] p=0.1227 [1]
Age Groups					
<75 years	31.5 (181)	23.0 (11)	32.08 (6.50) [21.53 ; 47.78]	23.86 (9.12) [11.24 ; 50.61]	1.34 [0.57 ; 3.15] p=0.4943 [1]
>=75 years	51.8 (124)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	59.9 (84)	56.5 (9)	64.17 (25.01) [29.63 ; 138.99]	63.08 (34.39) [21.40 ; 185.89]	1.02 [0.27 ; 3.84] p=0.9795 [1]
European Union	76.6 (68)	25.0 (2)	76.55 (9.28) [60.08 ; 97.53]	24.65 (17.43) [6.00 ; 101.24]	3.10 [0.74 ; 13.02] p=0.1192 [2]
Rest of the World	26.1 (153)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p=0.1806
Disease Volume Groups					
Low Volume	41.1 (224)	22.4 (3)	41.09 (2.75) [36.02 ; 46.87]	22.43 (12.95) [7.19 ; 69.96]	1.83 [0.58 ; 5.76] p=0.2988 [2]
High Volume	30.0 (81)	19.3 (8)	31.59 (9.12) [17.89 ; 55.78]	18.80 (8.16) [7.99 ; 44.22]	1.68 [0.60 ; 4.69] p=0.3208 [1]
Interaction p-value					p=0.8149

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:51

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Flushing					
Overall Population	6.6 (54)	14.6 (8)	6.62 (0.90) [5.07 ; 8.65]	14.55 (5.15) [7.27 ; 29.15]	0.46 [0.22 ; 0.96] p=0.0382 [2]
Age Groups					
<75 years	7.5 (43)	14.6 (7)	7.47 (1.14) [5.53 ; 10.08]	14.58 (5.51) [6.93 ; 30.65]	0.51 [0.23 ; 1.14] p=0.1019 [2]
>=75 years	4.6 (11)	14.4 (1)	4.59 (1.38) [2.53 ; 8.34]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.32 [0.04 ; 2.52] p=0.2757 [2]
Interaction p-value					p=0.6717
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	25.1 (4)	1.43 (1.01) [0.35 ; 5.79]	25.08 (12.54) [9.31 ; 67.59]	0.06 [0.01 ; 0.32] p=0.0013 [2]
European Union	0	25.0 (2)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	8.9 (52)	6.5 (2)	8.87 (1.23) [6.75 ; 11.65]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	1.37 [0.33 ; 5.66] p=0.6620 [2]
Interaction p-value					p=0.0050
Disease Volume Groups					
Low Volume	8.6 (47)	15.0 (2)	8.62 (1.26) [6.47 ; 11.49]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.58 [0.14 ; 2.39] p=0.4462 [2]
High Volume	2.6 (7)	14.5 (6)	2.59 (0.98) [1.23 ; 5.45]	14.42 (5.89) [6.45 ; 32.24]	0.18 [0.06 ; 0.54] p=0.0023 [2]
Interaction p-value					p=0.2013

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:51

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hypotension					
Overall Population	1.1 (9)	9.1 (5)	1.10 (0.43) [0.51 ; 2.35]	9.65 (5.03) [3.46 ; 26.87]	0.11 [0.03 ; 0.41] p=0.0009 [1]
Age Groups					
<75 years	0.9 (5)	8.4 (4)	0.80 (0.45) [0.26 ; 2.41]	9.44 (6.14) [2.63 ; 33.93]	0.08 [0.02 ; 0.46] p=0.0046 [1]
>=75 years	1.7 (4)	14.4 (1)	1.67 (0.83) [0.62 ; 4.49]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.12 [0.01 ; 1.06] p=0.0563 [2]
Interaction p-value					p=0.9358
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	6.3 (1)	1.43 (1.01) [0.35 ; 5.79]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.23 [0.02 ; 2.58] p=0.2293 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.2 (7)	12.9 (4)	1.21 (0.55) [0.49 ; 2.97]	13.68 (8.55) [4.00 ; 46.78]	0.09 [0.02 ; 0.40] p=0.0019 [1]
Interaction p-value					p=0.5124
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.4 (2)	22.4 (3)	0.37 (0.26) [0.09 ; 1.48]	22.43 (12.95) [7.19 ; 69.96]	0.02 [0.00 ; 0.10] p<.0001 [2]
High Volume	2.6 (7)	4.8 (2)	2.59 (0.98) [1.23 ; 5.45]	4.81 (3.40) [1.19 ; 19.36]	0.54 [0.11 ; 2.61] p=0.4412 [2]
Interaction p-value					p=0.0042

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:51

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders					
Overall Population	190.0 (1,548)	242.6 (133)	195.96 (15.98) [166.94 ; 230.02]	243.35 (33.70) [185.38 ; 319.46]	0.81 [0.59 ; 1.10] p=0.1784 [1]
Age Groups					
<75 years	195.4 (1,124)	250.6 (120)	206.71 (19.44) [171.81 ; 248.69]	250.82 (35.94) [189.24 ; 332.46]	0.82 [0.59 ; 1.15] p=0.2597 [1]
>=75 years	177.0 (424)	187.4 (13)	171.57 (27.92) [124.29 ; 236.82]	189.77 (83.67) [79.25 ; 454.40]	0.90 [0.36 ; 2.29] p=0.8305 [1]
Interaction p-value					p=0.8482
Geographic Regions					
North America	366.0 (513)	508.3 (81)	373.18 (51.84) [283.33 ; 491.51]	510.20 (95.37) [352.20 ; 739.07]	0.73 [0.46 ; 1.16] p=0.1822 [1]
European Union	288.4 (256)	125.0 (10)	262.94 (61.29) [165.06 ; 418.88]	126.64 (55.61) [52.67 ; 304.48]	2.08 [0.77 ; 5.61] p=0.1466 [1]
Rest of the World	133.0 (779)	136.0 (42)	132.57 (12.98) [109.34 ; 160.74]	136.19 (28.17) [90.65 ; 204.61]	0.97 [0.62 ; 1.53] p=0.9063 [1]
Interaction p-value					p=0.1416
Disease Volume Groups					
Low Volume	168.9 (920)	217.0 (29)	171.43 (18.15) [139.16 ; 211.18]	233.04 (68.19) [130.95 ; 414.74]	0.74 [0.40 ; 1.36] p=0.3247 [1]
High Volume	232.5 (628)	250.8 (104)	239.74 (30.32) [186.87 ; 307.57]	246.96 (37.56) [183.02 ; 333.24]	0.97 [0.66 ; 1.43] p=0.8809 [1]
Interaction p-value					p=0.4512

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:51

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Back Pain					
Overall Population	36.5 (297)	47.4 (26)	37.92 (5.09) [29.13 ; 49.36]	47.37 (12.17) [28.59 ; 78.47]	0.80 [0.45 ; 1.41] p=0.4430 [1]
Age Groups					
<75 years	39.8 (229)	41.8 (20)	40.68 (6.32) [29.97 ; 55.23]	41.39 (11.69) [23.75 ; 72.14]	0.98 [0.52 ; 1.85] p=0.9576 [1]
>=75 years	28.4 (68)	86.5 (6)	31.41 (8.24) [18.69 ; 52.79]	91.12 (58.42) [25.60 ; 324.34]	0.34 [0.09 ; 1.36] p=0.1267 [1]
Interaction p-value					p=0.1594
Geographic Regions					
North America	56.4 (79)	94.1 (15)	59.22 (14.99) [35.85 ; 97.83]	93.38 (33.91) [45.46 ; 191.82]	0.63 [0.26 ; 1.53] p=0.3059 [1]
European Union	51.8 (46)	37.5 (3)	50.05 (17.21) [25.18 ; 99.46]	39.84 (28.05) [9.76 ; 162.58]	1.26 [0.26 ; 6.00] p=0.7718 [1]
Rest of the World	29.4 (172)	25.9 (8)	29.81 (5.12) [21.26 ; 41.81]	25.60 (10.81) [11.15 ; 58.77]	1.16 [0.47 ; 2.86] p=0.7387 [1]
Interaction p-value					p=0.6133
Disease Volume Groups					
Low Volume	33.4 (182)	52.4 (7)	32.24 (6.05) [22.28 ; 46.65]	56.28 (30.50) [19.35 ; 163.69]	0.57 [0.19 ; 1.77] p=0.3323 [1]
High Volume	42.6 (115)	45.8 (19)	47.74 (8.98) [32.96 ; 69.14]	45.08 (12.41) [26.22 ; 77.53]	1.06 [0.55 ; 2.04] p=0.8640 [1]
Interaction p-value					p=0.3341

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:51

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Arthralgia					
Overall Population	41.2 (336)	45.6 (25)	41.91 (6.64) [30.70 ; 57.22]	45.99 (13.33) [26.03 ; 81.27]	0.91 [0.48 ; 1.74] p=0.7786 [1]
Age Groups					
<75 years	42.1 (242)	50.1 (24)	45.14 (8.11) [31.71 ; 64.27]	50.43 (14.73) [28.39 ; 89.58]	0.90 [0.46 ; 1.76] p=0.7469 [1]
>=75 years	39.2 (94)	14.4 (1)	39.21 (4.04) [31.97 ; 48.10]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	2.72 [0.37 ; 19.93] p=0.3212 [2]
Interaction p-value					p=0.2538
Geographic Regions					
North America	91.3 (128)	100.4 (16)	85.86 (25.45) [47.70 ; 154.54]	100.51 (41.29) [44.51 ; 226.97]	0.85 [0.31 ; 2.33] p=0.7565 [1]
European Union	58.6 (52)	12.5 (1)	58.54 (8.12) [44.37 ; 77.22]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	4.75 [0.63 ; 35.68] p=0.1277 [2]
Rest of the World	26.6 (156)	25.9 (8)	25.71 (4.77) [17.84 ; 37.05]	26.37 (11.54) [11.15 ; 62.37]	0.97 [0.38 ; 2.48] p=0.9572 [1]
Interaction p-value					p=0.2863
Disease Volume Groups					
Low Volume	36.2 (197)	52.4 (7)	36.45 (7.13) [24.79 ; 53.58]	51.86 (28.74) [17.40 ; 154.50]	0.70 [0.22 ; 2.24] p=0.5490 [1]
High Volume	51.5 (139)	43.4 (18)	51.37 (13.59) [30.50 ; 86.52]	44.08 (15.12) [22.43 ; 86.65]	1.17 [0.50 ; 2.74] p=0.7243 [1]
Interaction p-value					p=0.4871

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:52

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Pain In Extremity					
Overall Population	17.6 (143)	25.5 (14)	16.85 (3.04) [11.82 ; 24.01]	26.60 (9.24) [13.45 ; 52.62]	0.63 [0.29 ; 1.37] p=0.2436 [1]
Age Groups					
<75 years	17.4 (100)	29.2 (14)	16.96 (3.41) [11.43 ; 25.18]	30.31 (10.37) [15.47 ; 59.39]	0.56 [0.26 ; 1.22] p=0.1442 [1]
>=75 years	18.0 (43)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	27.1 (38)	43.9 (7)	24.98 (10.10) [11.20 ; 55.70]	51.88 (29.72) [16.66 ; 161.52]	0.48 [0.12 ; 1.94] p=0.3000 [1]
European Union	34.9 (31)	37.5 (3)	25.39 (12.37) [9.60 ; 67.21]	36.65 (30.58) [6.92 ; 194.10]	0.69 [0.10 ; 4.77] p=0.7053 [1]
Rest of the World	12.6 (74)	12.9 (4)	12.62 (1.47) [10.04 ; 15.87]	12.94 (6.47) [4.84 ; 34.62]	0.98 [0.36 ; 2.68] p=0.9613 [2]
Interaction p-value					p=0.7364
Disease Volume Groups					
Low Volume	19.3 (105)	15.0 (2)	19.26 (1.88) [15.89 ; 23.34]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	1.29 [0.32 ; 5.25] p=0.7233 [2]
High Volume	14.1 (38)	28.9 (12)	14.62 (4.20) [8.30 ; 25.77]	29.06 (10.55) [14.22 ; 59.40]	0.50 [0.20 ; 1.25] p=0.1393 [1]
Interaction p-value					p=0.2175

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:52

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Myalgia					
Overall Population	18.4 (150)	51.1 (28)	19.47 (4.37) [12.53 ; 30.25]	50.57 (17.26) [25.86 ; 98.90]	0.39 [0.17 ; 0.86] p=0.0199 [1]
Age Groups					
<75 years	20.5 (118)	52.2 (25)	20.64 (4.89) [12.95 ; 32.90]	51.77 (17.40) [26.72 ; 100.27]	0.40 [0.18 ; 0.90] p=0.0260 [1]
>=75 years	13.4 (32)	43.2 (3)	19.92 (13.05) [5.44 ; 72.89]	41.83 (58.70) [2.60 ; 673.76]	0.48 [0.02 ; 10.23] p=0.6329 [1]
Interaction p-value					p=0.9838
Geographic Regions					
North America	39.2 (55)	106.7 (17)	47.07 (15.30) [24.70 ; 89.68]	102.22 (41.06) [46.10 ; 226.68]	0.46 [0.17 ; 1.28] p=0.1367 [1]
European Union	12.4 (11)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	14.3 (84)	35.6 (11)	13.00 (3.88) [7.22 ; 23.40]	37.22 (19.34) [13.39 ; 103.45]	0.35 [0.11 ; 1.14] p=0.0801 [1]
Interaction p-value					p=0.6816
Disease Volume Groups					
Low Volume	16.5 (90)	37.4 (5)	15.51 (5.16) [8.06 ; 29.85]	36.61 (30.60) [7.05 ; 190.00]	0.42 [0.07 ; 2.49] p=0.3407 [1]
High Volume	22.2 (60)	55.5 (23)	26.17 (8.16) [14.16 ; 48.36]	55.13 (18.43) [28.54 ; 106.52]	0.47 [0.19 ; 1.17] p=0.1044 [1]
Interaction p-value					p=0.8715

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:52

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Muscular Weakness					
Overall Population	11.0 (90)	14.6 (8)	13.38 (3.45) [8.06 ; 22.21]	14.84 (7.12) [5.78 ; 38.11]	0.90 [0.31 ; 2.63] p=0.8491 [1]
Age Groups					
<75 years	14.8 (85)	12.5 (6)	18.46 (5.04) [10.79 ; 31.57]	12.82 (6.55) [4.70 ; 35.01]	1.44 [0.46 ; 4.50] p=0.5293 [1]
>=75 years	2.1 (5)	28.8 (2)	2.08 (1.42) [0.54 ; 8.04]	27.75 (36.61) [2.04 ; 378.24]	0.07 [0.00 ; 1.42] p=0.0836 [1]
Interaction p-value					p=0.0316
Geographic Regions					
North America	20.7 (29)	50.2 (8)	23.60 (10.93) [9.42 ; 59.13]	52.12 (31.17) [15.92 ; 170.58]	0.45 [0.10 ; 2.03] p=0.2972 [1]
European Union	12.4 (11)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	8.5 (50)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	9.2 (50)	15.0 (2)	9.17 (1.30) [6.94 ; 12.12]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.61 [0.15 ; 2.54] p=0.4984 [2]
High Volume	14.8 (40)	14.5 (6)	17.91 (6.40) [8.86 ; 36.21]	14.14 (7.27) [5.14 ; 38.91]	1.27 [0.37 ; 4.35] p=0.7062 [1]
Interaction p-value					p=0.5420

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:52

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Bone Pain					
Overall Population	6.8 (55)	12.8 (7)	7.78 (2.05) [4.64 ; 13.04]	12.72 (6.12) [4.94 ; 32.74]	0.61 [0.21 ; 1.80] p=0.3697 [1]
Age Groups					
<75 years	6.8 (39)	14.6 (7)	8.11 (2.51) [4.41 ; 14.91]	14.53 (7.02) [5.62 ; 37.60]	0.56 [0.18 ; 1.73] p=0.3108 [1]
>=75 years	6.7 (16)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	17.8 (25)	25.1 (4)	21.40 (9.60) [8.80 ; 52.07]	24.91 (16.61) [6.64 ; 93.46]	0.86 [0.17 ; 4.23] p=0.8506 [1]
European Union	3.4 (3)	12.5 (1)	3.38 (1.95) [1.07 ; 10.70]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	0.27 [0.03 ; 2.75] p=0.2663 [2]
Rest of the World	4.6 (27)	6.5 (2)	4.61 (0.89) [3.15 ; 6.73]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	0.71 [0.17 ; 3.01] p=0.6430 [2]
Interaction p-value					p=0.7418
Disease Volume Groups					
Low Volume	5.7 (31)	7.5 (1)	5.69 (1.02) [3.99 ; 8.10]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.76 [0.10 ; 5.63] p=0.7877 [2]
High Volume	8.9 (24)	14.5 (6)	9.53 (3.46) [4.66 ; 19.49]	14.35 (7.14) [5.38 ; 38.25]	0.66 [0.20 ; 2.24] p=0.5073 [1]
Interaction p-value					p=0.8497

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:52

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Arthritis					
Overall Population	8.0 (65)	5.5 (3)	7.97 (0.99) [6.25 ; 10.17]	5.46 (3.15) [1.76 ; 16.97]	1.46 [0.46 ; 4.66] p=0.5214 [2]
Age Groups					
<75 years	6.6 (38)	4.2 (2)	6.60 (1.07) [4.80 ; 9.08]	4.16 (2.94) [1.04 ; 16.73]	1.59 [0.38 ; 6.60] p=0.5258 [2]
>=75 years	11.3 (27)	14.4 (1)	11.26 (2.17) [7.69 ; 16.49]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.78 [0.10 ; 5.88] p=0.8096 [2]
Interaction p-value					p=0.5722
Geographic Regions					
North America	12.1 (17)	6.3 (1)	12.12 (2.94) [7.49 ; 19.60]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	1.93 [0.25 ; 14.87] p=0.5232 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	8.2 (48)	6.5 (2)	8.19 (1.18) [6.16 ; 10.88]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	1.27 [0.31 ; 5.24] p=0.7446 [2]
Interaction p-value					p=0.7362
Disease Volume Groups					
Low Volume	4.6 (25)	7.5 (1)	4.59 (0.92) [3.09 ; 6.80]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.61 [0.08 ; 4.57] p=0.6320 [2]
High Volume	14.8 (40)	4.8 (2)	14.80 (2.34) [10.84 ; 20.21]	4.81 (3.40) [1.19 ; 19.36]	3.08 [0.74 ; 12.83] p=0.1220 [2]
Interaction p-value					p=0.1978

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:52

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Musculoskeletal Pain					
Overall Population	9.0 (73)	16.4 (9)	8.45 (2.77) [4.44 ; 16.08]	15.58 (8.43) [5.38 ; 45.14]	0.54 [0.16 ; 1.88] p=0.3343 [1]
Age Groups					
<75 years	7.5 (43)	18.8 (9)	7.97 (2.96) [3.84 ; 16.55]	17.79 (9.50) [6.22 ; 50.86]	0.45 [0.12 ; 1.61] p=0.2181 [1]
>=75 years	12.5 (30)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	10.0 (14)	25.1 (4)	9.94 (7.09) [2.42 ; 40.89]	23.01 (20.95) [3.78 ; 139.90]	0.43 [0.04 ; 4.28] p=0.4695 [1]
European Union	18.0 (16)	12.5 (1)	18.01 (4.50) [10.93 ; 29.68]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	1.46 [0.19 ; 11.45] p=0.7142 [2]
Rest of the World	7.3 (43)	12.9 (4)	6.64 (3.01) [2.72 ; 16.21]	12.49 (10.25) [2.48 ; 62.80]	0.53 [0.08 ; 3.37] p=0.5010 [1]
Interaction p-value					p=0.5418
Disease Volume Groups					
Low Volume	7.7 (42)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	11.5 (31)	21.7 (9)	8.41 (5.49) [2.32 ; 30.43]	20.33 (14.22) [5.13 ; 80.67]	0.41 [0.06 ; 2.72] p=0.3567 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:53

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Musculoskeletal Chest Pain					
Overall Population	5.6 (46)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	7.3 (42)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	1.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	18.6 (26)	0	--	--	Model not estimable
European Union	9.0 (8)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.0 (12)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	7.2 (39)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	2.6 (7)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:53

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Neck Pain					
Overall Population	6.3 (51)	9.1 (5)	5.48 (2.04) [2.64 ; 11.37]	9.40 (6.17) [2.59 ; 34.11]	0.58 [0.13 ; 2.57] p=0.4749 [1]
Age Groups					
<75 years	5.7 (33)	10.4 (5)	4.87 (2.33) [1.90 ; 12.46]	10.79 (7.67) [2.66 ; 43.68]	0.45 [0.08 ; 2.43] p=0.3540 [1]
>=75 years	7.5 (18)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.1 (3)	18.8 (3)	1.98 (1.58) [0.41 ; 9.65]	20.25 (17.13) [3.78 ; 108.34]	0.10 [0.01 ; 0.99] p=0.0486 [1]
European Union	16.9 (15)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	5.6 (33)	6.5 (2)	5.34 (2.34) [2.25 ; 12.65]	6.32 (5.88) [1.01 ; 39.44]	0.84 [0.11 ; 6.40] p=0.8698 [1]
Interaction p-value					p=0.1911
Disease Volume Groups					
Low Volume	4.6 (25)	22.4 (3)	4.09 (2.10) [1.48 ; 11.26]	24.87 (30.03) [2.31 ; 268.36]	0.16 [0.01 ; 2.18] p=0.1703 [1]
High Volume	9.6 (26)	4.8 (2)	8.06 (4.05) [2.99 ; 21.71]	4.76 (3.98) [0.92 ; 24.71]	1.69 [0.25 ; 11.57] p=0.5899 [1]
Interaction p-value					p=0.1473

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:53

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Groin Pain					
Overall Population	1.4 (11)	9.1 (5)	1.52 (0.73) [0.59 ; 3.92]	8.46 (5.74) [2.23 ; 32.06]	0.18 [0.04 ; 0.92] p=0.0400 [1]
Age Groups					
<75 years	1.9 (11)	10.4 (5)	2.19 (1.07) [0.83 ; 5.75]	9.71 (6.29) [2.71 ; 34.74]	0.23 [0.05 ; 1.12] p=0.0679 [1]
>=75 years	0	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	6.4 (9)	25.1 (4)	6.32 (3.64) [2.02 ; 19.80]	23.23 (16.90) [5.49 ; 98.29]	0.27 [0.04 ; 1.71] p=0.1635 [1]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.3 (2)	3.2 (1)	0.34 (0.24) [0.08 ; 1.37]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.11 [0.01 ; 1.17] p=0.0672 [2]
Interaction p-value					p=0.5162
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.7 (9)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0.7 (2)	12.1 (5)	0.74 (0.52) [0.18 ; 2.98]	12.02 (5.38) [4.98 ; 29.01]	0.06 [0.01 ; 0.32] p=0.0010 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:53

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Osteoporosis					
Overall Population	4.2 (34)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	3.3 (19)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	6.3 (15)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	5.5 (32)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.4 (13)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	7.8 (21)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:53

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Gastrointestinal Disorders					
Overall Population	126.8 (1,033)	302.8 (166)	138.61 (13.30) [114.80 ; 167.36]	319.13 (47.35) [238.42 ; 427.16]	0.43 [0.31 ; 0.61] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	138.0 (794)	288.2 (138)	154.24 (17.61) [123.23 ; 193.06]	307.03 (49.02) [224.29 ; 420.29]	0.50 [0.34 ; 0.74] p=0.0005 [1]
>=75 years	99.8 (239)	403.6 (28)	102.48 (17.78) [72.68 ; 144.50]	402.94 (159.30) [184.16 ; 881.60]	0.25 [0.11 ; 0.60] p=0.0019 [1]
Interaction p-value					p=0.1599
Geographic Regions					
North America	336.8 (472)	401.6 (64)	332.34 (58.94) [233.82 ; 472.38]	418.24 (98.22) [262.56 ; 666.23]	0.79 [0.44 ; 1.42] p=0.4365 [1]
European Union	134.0 (119)	300.1 (24)	164.83 (45.94) [94.46 ; 287.63]	310.54 (123.34) [140.45 ; 686.60]	0.53 [0.20 ; 1.40] p=0.1963 [1]
Rest of the World	75.4 (442)	252.5 (78)	78.00 (8.79) [62.49 ; 97.35]	266.88 (51.03) [183.19 ; 388.81]	0.29 [0.19 ; 0.45] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0293
Disease Volume Groups					
Low Volume	122.1 (665)	276.9 (37)	134.25 (17.63) [103.65 ; 173.87]	310.89 (100.80) [164.14 ; 588.84]	0.43 [0.22 ; 0.86] p=0.0171 [1]
High Volume	136.3 (368)	311.1 (129)	146.96 (20.95) [110.98 ; 194.60]	320.58 (49.89) [235.92 ; 435.61]	0.46 [0.30 ; 0.69] p=0.0003 [1]
Interaction p-value					p=0.8905

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:53

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Nausea					
Overall Population	16.8 (137)	56.5 (31)	17.87 (2.76) [13.20 ; 24.20]	57.11 (14.23) [35.00 ; 93.19]	0.31 [0.18 ; 0.56] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	19.1 (110)	58.5 (28)	20.43 (3.75) [14.24 ; 29.32]	59.54 (15.90) [35.21 ; 100.65]	0.34 [0.18 ; 0.65] p=0.0011 [1]
>=75 years	11.3 (27)	43.2 (3)	11.73 (3.16) [6.88 ; 19.99]	41.51 (29.00) [10.41 ; 165.59]	0.28 [0.06 ; 1.25] p=0.0942 [1]
Interaction p-value					p=0.8537
Geographic Regions					
North America	35.7 (50)	50.2 (8)	35.10 (10.38) [19.54 ; 63.08]	51.84 (23.79) [20.87 ; 128.74]	0.68 [0.23 ; 2.00] p=0.4766 [1]
European Union	14.6 (13)	100.0 (8)	13.49 (5.06) [6.37 ; 28.55]	98.16 (46.50) [38.11 ; 252.88]	0.14 [0.04 ; 0.46] p=0.0017 [1]
Rest of the World	12.6 (74)	48.6 (15)	13.90 (2.78) [9.38 ; 20.61]	49.06 (17.13) [24.67 ; 97.54]	0.28 [0.13 ; 0.63] p=0.0019 [1]
Interaction p-value					p=0.1812
Disease Volume Groups					
Low Volume	17.6 (96)	67.3 (9)	18.25 (3.83) [12.07 ; 27.60]	71.77 (37.49) [25.64 ; 200.83]	0.25 [0.08 ; 0.77] p=0.0157 [1]
High Volume	15.2 (41)	53.1 (22)	16.73 (3.83) [10.66 ; 26.27]	52.76 (13.76) [31.56 ; 88.21]	0.32 [0.16 ; 0.63] p=0.0011 [1]
Interaction p-value					p=0.6924

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:54

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Constipation					
Overall Population	31.5 (257)	43.8 (24)	32.40 (5.63) [23.03 ; 45.59]	45.15 (13.82) [24.74 ; 82.40]	0.72 [0.36 ; 1.43] p=0.3467 [1]
Age Groups					
<75 years	29.2 (168)	41.8 (20)	31.29 (6.86) [20.33 ; 48.14]	43.77 (14.92) [22.39 ; 85.55]	0.71 [0.32 ; 1.59] p=0.4079 [1]
>=75 years	37.2 (89)	57.7 (4)	37.13 (3.94) [30.10 ; 45.80]	57.62 (28.81) [21.40 ; 155.09]	0.64 [0.23 ; 1.77] p=0.3917 [2]
Interaction p-value					p=0.8816
Geographic Regions					
North America	71.3 (100)	62.7 (10)	71.68 (20.34) [40.84 ; 125.82]	63.55 (27.97) [26.56 ; 152.08]	1.13 [0.40 ; 3.19] p=0.8186 [1]
European Union	39.4 (35)	25.0 (2)	39.40 (6.66) [28.11 ; 55.22]	24.65 (17.43) [6.00 ; 101.24]	1.60 [0.37 ; 6.83] p=0.5214 [2]
Rest of the World	20.8 (122)	38.8 (12)	19.19 (4.28) [12.37 ; 29.77]	40.86 (17.42) [17.66 ; 94.53]	0.47 [0.18 ; 1.21] p=0.1175 [1]
Interaction p-value					p=0.1521
Disease Volume Groups					
Low Volume	29.6 (161)	52.4 (7)	31.02 (7.70) [19.03 ; 50.58]	54.82 (35.55) [15.28 ; 196.63]	0.57 [0.14 ; 2.22] p=0.4129 [1]
High Volume	35.5 (96)	41.0 (17)	35.29 (8.45) [22.01 ; 56.57]	41.70 (13.41) [22.12 ; 78.58]	0.85 [0.38 ; 1.87] p=0.6778 [1]
Interaction p-value					p=0.6265

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:54

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Diarrhoea					
Overall Population	18.7 (152)	65.7 (36)	18.25 (3.17) [12.97 ; 25.67]	67.35 (18.13) [39.69 ; 114.30]	0.27 [0.14 ; 0.51] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	20.5 (118)	62.7 (30)	20.89 (4.45) [13.74 ; 31.75]	64.62 (19.25) [35.97 ; 116.11]	0.32 [0.16 ; 0.66] p=0.0022 [1]
>=75 years	14.2 (34)	86.5 (6)	14.18 (2.43) [10.10 ; 19.92]	86.42 (35.28) [38.50 ; 193.99]	0.16 [0.07 ; 0.39] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.1561
Geographic Regions					
North America	52.8 (74)	62.7 (10)	50.83 (17.90) [25.29 ; 102.18]	66.67 (33.13) [24.90 ; 178.56]	0.76 [0.23 ; 2.55] p=0.6570 [1]
European Union	4.5 (4)	62.5 (5)	4.50 (2.25) [1.66 ; 12.23]	61.63 (27.56) [25.22 ; 150.60]	0.07 [0.02 ; 0.28] p=0.0002 [2]
Rest of the World	12.6 (74)	68.0 (21)	11.95 (2.45) [7.98 ; 17.89]	68.69 (22.87) [35.67 ; 132.25]	0.17 [0.08 ; 0.38] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0002
Disease Volume Groups					
Low Volume	19.8 (108)	74.8 (10)	19.03 (5.13) [11.18 ; 32.38]	86.79 (56.06) [24.31 ; 309.82]	0.22 [0.06 ; 0.87] p=0.0312 [1]
High Volume	16.3 (44)	62.7 (26)	16.80 (3.82) [10.74 ; 26.28]	62.34 (15.70) [37.96 ; 102.39]	0.27 [0.14 ; 0.53] p=0.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.8078

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:54

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Dyspepsia					
Overall Population	10.6 (86)	7.3 (4)	10.55 (1.14) [8.53 ; 13.04]	7.28 (3.64) [2.72 ; 19.44]	1.45 [0.53 ; 3.96] p=0.4684 [2]
Age Groups					
<75 years	12.2 (70)	8.4 (4)	12.16 (1.45) [9.61 ; 15.38]	8.33 (4.16) [3.12 ; 22.26]	1.46 [0.53 ; 4.01] p=0.4621 [2]
>=75 years	6.7 (16)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	42.8 (60)	12.5 (2)	42.78 (5.52) [33.12 ; 55.26]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	3.41 [0.82 ; 14.18] p=0.0907 [2]
European Union	2.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.1 (24)	6.5 (2)	4.09 (0.84) [2.74 ; 6.12]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	0.63 [0.15 ; 2.69] p=0.5344 [2]
Interaction p-value					p=0.1022
Disease Volume Groups					
Low Volume	9.7 (53)	7.5 (1)	9.72 (1.34) [7.42 ; 12.74]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	1.30 [0.18 ; 9.50] p=0.7951 [2]
High Volume	12.2 (33)	7.2 (3)	12.21 (2.13) [8.67 ; 17.21]	7.21 (4.16) [2.31 ; 22.49]	1.69 [0.52 ; 5.55] p=0.3834 [2]
Interaction p-value					p=0.8223

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:54

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Stomatitis					
Overall Population	1.0 (8)	34.7 (19)	0.98 (0.36) [0.47 ; 2.04]	35.25 (9.61) [20.63 ; 60.23]	0.03 [0.01 ; 0.07] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	1.0 (6)	31.3 (15)	1.05 (0.44) [0.46 ; 2.38]	31.32 (8.72) [18.12 ; 54.15]	0.03 [0.01 ; 0.09] p<.0001 [1]
>=75 years	0.8 (2)	57.7 (4)	0.83 (0.59) [0.21 ; 3.38]	57.62 (28.81) [21.40 ; 155.09]	0.01 [0.00 ; 0.08] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.4002
Geographic Regions					
North America	2.1 (3)	62.7 (10)	2.16 (1.28) [0.67 ; 7.00]	62.81 (21.86) [31.51 ; 125.23]	0.03 [0.01 ; 0.13] p<.0001 [1]
European Union	2.3 (2)	62.5 (5)	2.25 (1.59) [0.55 ; 9.25]	61.63 (27.56) [25.22 ; 150.60]	0.04 [0.01 ; 0.19] p=0.0002 [2]
Rest of the World	0.5 (3)	12.9 (4)	0.51 (0.30) [0.16 ; 1.59]	12.94 (6.47) [4.84 ; 34.62]	0.04 [0.01 ; 0.18] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.9893
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.6 (3)	22.4 (3)	0.55 (0.32) [0.18 ; 1.72]	22.43 (12.95) [7.19 ; 69.96]	0.02 [0.00 ; 0.12] p<.0001 [2]
High Volume	1.9 (5)	38.6 (16)	1.86 (0.85) [0.75 ; 4.57]	38.56 (10.17) [22.94 ; 64.82]	0.05 [0.02 ; 0.14] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.4851

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:54

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Abdominal Pain					
Overall Population	5.0 (41)	3.6 (2)	5.44 (1.76) [2.89 ; 10.26]	3.46 (2.78) [0.71 ; 16.75]	1.57 [0.29 ; 8.63] p=0.6003 [1]
Age Groups					
<75 years	4.9 (28)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	5.4 (13)	28.8 (2)	7.61 (4.95) [2.10 ; 27.61]	25.02 (33.83) [1.72 ; 364.25]	0.30 [0.02 ; 5.97] p=0.4299 [1]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	12.8 (18)	0	--	--	Model not estimable
European Union	6.8 (6)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.9 (17)	6.5 (2)	2.71 (1.14) [1.19 ; 6.19]	5.96 (5.21) [1.07 ; 33.30]	0.46 [0.07 ; 3.07] p=0.4173 [1]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.5 (19)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	8.1 (22)	4.8 (2)	9.85 (5.14) [3.52 ; 27.55]	4.52 (3.76) [0.88 ; 23.26]	2.18 [0.31 ; 15.09] p=0.4290 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:55

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Vomiting					
Overall Population	2.5 (20)	18.2 (10)	3.79 (1.58) [1.67 ; 8.60]	17.36 (9.34) [6.04 ; 49.95]	0.22 [0.06 ; 0.83] p=0.0260 [1]
Age Groups					
<75 years	3.1 (18)	20.9 (10)	5.33 (2.54) [2.09 ; 13.60]	19.78 (10.84) [6.73 ; 58.10]	0.27 [0.06 ; 1.13] p=0.0725 [1]
>=75 years	0.8 (2)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	10.0 (14)	31.4 (5)	12.74 (8.12) [3.61 ; 45.06]	29.37 (23.30) [6.10 ; 141.52]	0.43 [0.06 ; 3.26] p=0.4137 [1]
European Union	1.1 (1)	12.5 (1)	1.13 (1.13) [0.15 ; 8.30]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	0.09 [0.01 ; 1.54] p=0.0954 [2]
Rest of the World	0.9 (5)	12.9 (4)	0.85 (0.38) [0.35 ; 2.06]	12.94 (6.47) [4.84 ; 34.62]	0.07 [0.02 ; 0.25] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.1634
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.4 (13)	7.5 (1)	2.38 (0.66) [1.38 ; 4.12]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.32 [0.04 ; 2.46] p=0.2719 [2]
High Volume	2.6 (7)	21.7 (9)	2.59 (0.98) [1.23 ; 5.45]	21.64 (7.21) [11.22 ; 41.72]	0.12 [0.04 ; 0.32] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.3962

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:55

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Gastrooesophageal Reflux Disease					
Overall Population	5.2 (42)	14.6 (8)	5.52 (2.58) [2.20 ; 13.81]	16.61 (12.14) [3.95 ; 69.87]	0.33 [0.06 ; 1.83] p=0.2045 [1]
Age Groups					
<75 years	5.9 (34)	12.5 (6)	6.52 (3.52) [2.25 ; 18.88]	15.23 (11.89) [3.28 ; 70.72]	0.43 [0.07 ; 2.77] p=0.3719 [1]
>=75 years	3.3 (8)	28.8 (2)	3.30 (3.03) [0.53 ; 20.39]	24.18 (48.90) [0.44 ; 1326.88]	0.14 [0.00 ; 11.10] p=0.3715 [1]
Interaction p-value					p=0.6182
Geographic Regions					
North America	21.4 (30)	12.5 (2)	17.90 (14.87) [3.45 ; 92.89]	11.46 (13.52) [1.11 ; 118.83]	1.56 [0.09 ; 27.26] p=0.7578 [1]
European Union	3.4 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.5 (9)	19.4 (6)	2.10 (1.24) [0.66 ; 6.69]	23.58 (19.53) [4.62 ; 120.37]	0.09 [0.01 ; 0.65] p=0.0173 [1]
Interaction p-value					p=0.1054
Disease Volume Groups					
Low Volume	5.7 (31)	15.0 (2)	5.69 (1.02) [3.99 ; 8.10]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.38 [0.09 ; 1.60] p=0.1863 [2]
High Volume	4.1 (11)	14.5 (6)	3.40 (3.15) [0.55 ; 21.12]	17.73 (17.61) [2.50 ; 125.52]	0.19 [0.01 ; 2.80] p=0.2263 [1]
Interaction p-value					p=0.7374

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:55

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Rectal Haemorrhage					
Overall Population	2.7 (22)	1.8 (1)	2.70 (0.58) [1.77 ; 4.10]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	1.48 [0.20 ; 11.06] p=0.7000 [2]
Age Groups					
<75 years	3.7 (21)	2.1 (1)	3.65 (0.80) [2.38 ; 5.60]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	1.75 [0.23 ; 13.11] p=0.5841 [2]
>=75 years	0.4 (1)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	6.3 (1)	3.56 (1.59) [1.47 ; 8.65]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.57 [0.06 ; 4.99] p=0.6072 [2]
European Union	11.3 (10)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.2 (7)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.3 (18)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.5 (4)	2.4 (1)	1.48 (0.74) [0.55 ; 3.96]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.62 [0.07 ; 5.57] p=0.6649 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:55

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 39 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Abdominal Distension					
Overall Population	4.4 (36)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	5.7 (33)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	1.3 (3)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	14.3 (20)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.7 (16)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	6.1 (33)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.1 (3)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:55

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Nervous System Disorders					
Overall Population	114.8 (935)	202.5 (111)	139.80 (14.05) [114.75 ; 170.33]	208.10 (33.29) [151.97 ; 284.96]	0.67 [0.46 ; 0.97] p=0.0357 [1]
Age Groups					
<75 years	118.7 (683)	206.7 (99)	141.85 (17.26) [111.66 ; 180.21]	211.16 (36.38) [150.47 ; 296.32]	0.67 [0.44 ; 1.02] p=0.0601 [1]
>=75 years	105.2 (252)	173.0 (12)	134.05 (23.74) [94.40 ; 190.37]	185.96 (84.23) [75.83 ; 456.06]	0.72 [0.28 ; 1.89] p=0.5021 [1]
Interaction p-value					p=0.8814
Geographic Regions					
North America	294.7 (413)	294.9 (47)	324.73 (63.19) [220.78 ; 477.60]	309.29 (80.19) [184.98 ; 517.13]	1.05 [0.55 ; 2.00] p=0.8808 [1]
European Union	113.8 (101)	212.6 (17)	143.52 (42.01) [79.98 ; 257.54]	215.58 (90.02) [93.61 ; 496.48]	0.67 [0.24 ; 1.84] p=0.4276 [1]
Rest of the World	71.9 (421)	152.2 (47)	84.23 (9.82) [66.96 ; 105.95]	154.20 (32.77) [101.50 ; 234.25]	0.55 [0.34 ; 0.88] p=0.0131 [1]
Interaction p-value					p=0.2789
Disease Volume Groups					
Low Volume	123.0 (670)	202.0 (27)	151.51 (20.07) [116.72 ; 196.69]	228.19 (77.05) [117.33 ; 443.79]	0.66 [0.33 ; 1.36] p=0.2599 [1]
High Volume	98.1 (265)	202.6 (84)	118.83 (18.37) [87.63 ; 161.15]	202.27 (34.53) [144.50 ; 283.13]	0.59 [0.37 ; 0.92] p=0.0218 [1]
Interaction p-value					p=0.8176

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:55

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Dizziness					
Overall Population	12.8 (104)	16.4 (9)	16.07 (3.48) [10.50 ; 24.59]	16.36 (6.81) [7.23 ; 37.06]	0.98 [0.39 ; 2.47] p=0.9688 [1]
Age Groups					
<75 years	13.4 (77)	14.6 (7)	16.91 (4.78) [9.70 ; 29.48]	14.47 (6.97) [5.61 ; 37.33]	1.17 [0.39 ; 3.51] p=0.7807 [1]
>=75 years	11.3 (27)	28.8 (2)	11.26 (2.17) [7.69 ; 16.49]	28.81 (20.37) [7.10 ; 116.87]	0.39 [0.09 ; 1.67] p=0.2026 [2]
Interaction p-value					p=0.3059
Geographic Regions					
North America	21.4 (30)	43.9 (7)	32.73 (15.31) [12.95 ; 82.73]	43.75 (25.09) [14.03 ; 136.39]	0.75 [0.17 ; 3.24] p=0.6958 [1]
European Union	13.5 (12)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	10.6 (62)	6.5 (2)	10.58 (1.34) [8.24 ; 13.58]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	1.63 [0.40 ; 6.72] p=0.4946 [2]
Interaction p-value					p=0.1466
Disease Volume Groups					
Low Volume	12.5 (68)	7.5 (1)	12.47 (1.51) [9.82 ; 15.84]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	1.67 [0.23 ; 12.13] p=0.6119 [2]
High Volume	13.3 (36)	19.3 (8)	15.59 (4.82) [8.47 ; 28.67]	18.88 (7.99) [8.20 ; 43.44]	0.83 [0.29 ; 2.32] p=0.7152 [1]
Interaction p-value					p=0.4164

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:56

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Peripheral Sensory Neuropathy					
Overall Population	16.7 (136)	71.1 (39)	17.02 (4.03) [10.70 ; 27.10]	70.54 (24.27) [35.88 ; 138.68]	0.24 [0.11 ; 0.55] p=0.0007 [1]
Age Groups					
<75 years	17.4 (100)	68.9 (33)	18.62 (4.93) [11.06 ; 31.34]	67.48 (23.33) [34.19 ; 133.18]	0.28 [0.12 ; 0.65] p=0.0033 [1]
>=75 years	15.0 (36)	86.5 (6)	13.11 (7.21) [4.41 ; 38.98]	94.29 (117.63) [7.97 ; 1115.41]	0.14 [0.01 ; 2.07] p=0.1506 [1]
Interaction p-value					p=0.5702
Geographic Regions					
North America	76.3 (107)	81.6 (13)	72.52 (24.31) [37.30 ; 140.96]	79.01 (36.41) [31.69 ; 196.99]	0.92 [0.30 ; 2.84] p=0.8806 [1]
European Union	3.4 (3)	100.0 (8)	3.37 (2.43) [0.80 ; 14.20]	103.02 (67.31) [27.93 ; 380.00]	0.03 [0.00 ; 0.23] p=0.0008 [1]
Rest of the World	4.4 (26)	58.3 (18)	4.19 (1.32) [2.25 ; 7.80]	58.33 (25.31) [24.84 ; 136.98]	0.07 [0.02 ; 0.21] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0016
Disease Volume Groups					
Low Volume	19.8 (108)	67.3 (9)	21.54 (7.10) [11.24 ; 41.25]	78.92 (61.30) [17.08 ; 364.55]	0.27 [0.05 ; 1.44] p=0.1252 [1]
High Volume	10.4 (28)	72.4 (30)	9.85 (3.40) [4.99 ; 19.43]	68.82 (22.67) [35.96 ; 131.71]	0.14 [0.06 ; 0.37] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.4783

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:56

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Headache					
Overall Population	9.8 (80)	23.7 (13)	12.12 (2.68) [7.85 ; 18.71]	23.54 (8.69) [11.40 ; 48.63]	0.51 [0.22 ; 1.20] p=0.1236 [1]
Age Groups					
<75 years	12.0 (69)	25.1 (12)	14.17 (3.47) [8.76 ; 22.93]	24.84 (9.50) [11.72 ; 52.68]	0.57 [0.23 ; 1.39] p=0.2171 [1]
>=75 years	4.6 (11)	14.4 (1)	4.59 (1.38) [2.53 ; 8.34]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.32 [0.04 ; 2.52] p=0.2757 [2]
Interaction p-value					p=0.7075
Geographic Regions					
North America	17.8 (25)	43.9 (7)	18.78 (6.82) [9.14 ; 38.58]	44.25 (22.16) [16.40 ; 119.43]	0.42 [0.12 ; 1.45] p=0.1687 [1]
European Union	13.5 (12)	12.5 (1)	13.51 (3.90) [7.59 ; 24.05]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	1.10 [0.14 ; 8.77] p=0.9302 [2]
Rest of the World	7.3 (43)	16.2 (5)	7.33 (1.12) [5.43 ; 9.90]	16.18 (7.23) [6.71 ; 39.00]	0.45 [0.18 ; 1.15] p=0.0952 [2]
Interaction p-value					p=0.6769
Disease Volume Groups					
Low Volume	9.4 (51)	15.0 (2)	9.36 (1.31) [7.10 ; 12.33]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.63 [0.15 ; 2.59] p=0.5157 [2]
High Volume	10.7 (29)	26.5 (11)	13.52 (4.60) [6.92 ; 26.43]	26.46 (10.49) [12.11 ; 57.79]	0.51 [0.18 ; 1.43] p=0.2003 [1]
Interaction p-value					p=0.5903

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:56

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Dysgeusia					
Overall Population	6.8 (55)	38.3 (21)	6.91 (1.74) [4.21 ; 11.34]	41.34 (15.01) [20.26 ; 84.37]	0.17 [0.07 ; 0.40] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	5.9 (34)	43.9 (21)	6.22 (1.82) [3.51 ; 11.05]	47.14 (17.06) [23.13 ; 96.04]	0.13 [0.05 ; 0.33] p<.0001 [1]
>=75 years	8.8 (21)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	12.1 (17)	62.7 (10)	14.45 (6.23) [6.14 ; 33.97]	73.58 (37.10) [27.08 ; 199.92]	0.20 [0.05 ; 0.73] p=0.0155 [1]
European Union	13.5 (12)	50.0 (4)	9.66 (7.09) [2.23 ; 41.88]	52.76 (54.24) [6.77 ; 411.37]	0.18 [0.01 ; 2.29] p=0.1839 [1]
Rest of the World	4.4 (26)	22.7 (7)	4.43 (0.87) [3.01 ; 6.52]	22.65 (8.56) [10.76 ; 47.65]	0.20 [0.08 ; 0.45] p=0.0002 [2]
Interaction p-value					p=0.8688
Disease Volume Groups					
Low Volume	6.4 (35)	67.3 (9)	6.51 (2.05) [3.50 ; 12.10]	75.27 (51.15) [19.74 ; 287.10]	0.09 [0.02 ; 0.38] p=0.0012 [1]
High Volume	7.4 (20)	28.9 (12)	7.67 (3.16) [3.41 ; 17.26]	30.56 (13.08) [13.15 ; 71.00]	0.25 [0.08 ; 0.81] p=0.0207 [1]
Interaction p-value					p=0.2654

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:56

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Memory Impairment					
Overall Population	16.7 (136)	3.6 (2)	19.86 (5.43) [11.61 ; 33.99]	3.61 (2.87) [0.76 ; 17.17]	5.50 [1.06 ; 28.56] p=0.0428 [1]
Age Groups					
<75 years	17.0 (98)	4.2 (2)	18.70 (6.45) [9.50 ; 36.84]	4.12 (3.38) [0.82 ; 20.63]	4.54 [0.79 ; 26.01] p=0.0896 [1]
>=75 years	15.9 (38)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	33.5 (47)	0	--	--	Model not estimable
European Union	14.6 (13)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	13.0 (76)	6.5 (2)	15.73 (5.24) [8.16 ; 30.29]	6.38 (5.40) [1.21 ; 33.70]	2.46 [0.41 ; 14.74] p=0.3219 [1]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	16.0 (87)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	18.1 (49)	4.8 (2)	25.22 (12.18) [9.74 ; 65.29]	4.77 (3.95) [0.93 ; 24.42]	5.28 [0.80 ; 34.96] p=0.0839 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:56

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Paraesthesia					
Overall Population	8.8 (72)	7.3 (4)	8.83 (1.04) [7.00 ; 11.13]	7.28 (3.64) [2.72 ; 19.44]	1.21 [0.44 ; 3.33] p=0.7066 [2]
Age Groups					
<75 years	8.0 (46)	6.3 (3)	7.99 (1.18) [5.98 ; 10.68]	6.25 (3.61) [2.01 ; 19.44]	1.28 [0.40 ; 4.13] p=0.6796 [2]
>=75 years	10.9 (26)	14.4 (1)	10.85 (2.13) [7.36 ; 15.99]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.75 [0.10 ; 5.67] p=0.7812 [2]
Interaction p-value					p=0.6537
Geographic Regions					
North America	26.4 (37)	0	--	--	Model not estimable
European Union	9.0 (8)	25.0 (2)	9.01 (3.18) [4.44 ; 18.25]	24.65 (17.43) [6.00 ; 101.24]	0.37 [0.08 ; 1.77] p=0.2073 [2]
Rest of the World	4.6 (27)	6.5 (2)	4.61 (0.89) [3.15 ; 6.73]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	0.71 [0.17 ; 3.01] p=0.6430 [2]
Interaction p-value					p=0.5364
Disease Volume Groups					
Low Volume	10.3 (56)	7.5 (1)	10.27 (1.37) [7.90 ; 13.37]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	1.37 [0.19 ; 10.02] p=0.7533 [2]
High Volume	5.9 (16)	7.2 (3)	5.92 (1.48) [3.62 ; 9.69]	7.21 (4.16) [2.31 ; 22.49]	0.82 [0.24 ; 2.84] p=0.7541 [2]
Interaction p-value					p=0.6652

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:56

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Restless Legs Syndrome					
Overall Population	6.1 (50)	1.8 (1)	6.13 (0.87) [4.64 ; 8.10]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	3.37 [0.46 ; 24.52] p=0.2295 [2]
Age Groups					
<75 years	8.0 (46)	2.1 (1)	7.99 (1.18) [5.98 ; 10.68]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	3.84 [0.53 ; 28.02] p=0.1842 [2]
>=75 years	1.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.9 (4)	6.3 (1)	2.85 (1.43) [1.06 ; 7.69]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.45 [0.05 ; 4.17] p=0.4825 [2]
European Union	31.5 (28)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.1 (18)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	8.6 (47)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.1 (3)	2.4 (1)	1.11 (0.64) [0.36 ; 3.46]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.46 [0.05 ; 4.49] p=0.5041 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:57

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 48 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Disturbance In Attention					
Overall Population	6.8 (55)	5.5 (3)	6.75 (0.91) [5.18 ; 8.79]	5.46 (3.15) [1.76 ; 16.97]	1.24 [0.39 ; 3.96] p=0.7210 [2]
Age Groups					
<75 years	9.4 (54)	6.3 (3)	9.38 (1.28) [7.18 ; 12.26]	6.25 (3.61) [2.01 ; 19.44]	1.50 [0.47 ; 4.82] p=0.4935 [2]
>=75 years	0.4 (1)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	35.0 (49)	6.3 (1)	34.94 (4.99) [26.32 ; 46.37]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	5.57 [0.75 ; 41.28] p=0.0920 [2]
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.9 (5)	6.5 (2)	0.85 (0.38) [0.35 ; 2.06]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	0.13 [0.03 ; 0.68] p=0.0160 [2]
Interaction p-value					p=0.0045
Disease Volume Groups					
Low Volume	7.9 (43)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	4.4 (12)	7.2 (3)	4.44 (1.28) [2.51 ; 7.84]	7.21 (4.16) [2.31 ; 22.49]	0.62 [0.17 ; 2.20] p=0.4532 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:57

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Amnesia					
Overall Population	1.7 (14)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	1.4 (8)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	2.5 (6)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	4.5 (4)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.5 (9)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.8 (10)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.5 (4)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:57

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 50 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Syncope					
Overall Population	1.4 (11)	1.8 (1)	1.35 (0.41) [0.75 ; 2.44]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	0.74 [0.10 ; 5.77] p=0.7748 [2]
Age Groups					
<75 years	1.2 (7)	2.1 (1)	1.22 (0.46) [0.58 ; 2.56]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	0.58 [0.07 ; 4.78] p=0.6152 [2]
>=75 years	1.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	12.5 (1)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.0 (6)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.5 (8)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.1 (3)	2.4 (1)	1.11 (0.64) [0.36 ; 3.46]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.46 [0.05 ; 4.49] p=0.5040 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:57

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Presyncope					
Overall Population	1.7 (14)	7.3 (4)	1.72 (0.46) [1.02 ; 2.90]	7.28 (3.64) [2.72 ; 19.44]	0.24 [0.08 ; 0.72] p=0.0112 [2]
Age Groups					
<75 years	2.1 (12)	6.3 (3)	2.08 (0.60) [1.18 ; 3.68]	6.25 (3.61) [2.01 ; 19.44]	0.33 [0.09 ; 1.19] p=0.0900 [2]
>=75 years	0.8 (2)	14.4 (1)	0.83 (0.59) [0.21 ; 3.38]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.06 [0.01 ; 0.66] p=0.0217 [2]
Interaction p-value					p=0.2065
Geographic Regions					
North America	6.4 (9)	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.7 (4)	12.9 (4)	0.68 (0.34) [0.26 ; 1.83]	12.94 (6.47) [4.84 ; 34.62]	0.05 [0.01 ; 0.21] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.4 (13)	15.0 (2)	2.38 (0.66) [1.38 ; 4.12]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.16 [0.04 ; 0.71] p=0.0164 [2]
High Volume	0.4 (1)	4.8 (2)	0.37 (0.37) [0.05 ; 2.65]	4.81 (3.40) [1.19 ; 19.36]	0.08 [0.01 ; 0.86] p=0.0374 [2]
Interaction p-value					p=0.6135

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:57

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Renal And Urinary Disorders					
Overall Population	99.5 (811)	102.1 (56)	106.73 (13.28) [83.58 ; 136.29]	101.25 (21.70) [66.44 ; 154.28]	1.05 [0.65 ; 1.72] p=0.8316 [1]
Age Groups					
<75 years	107.4 (618)	106.5 (51)	114.38 (16.26) [86.48 ; 151.28]	105.61 (23.32) [68.42 ; 163.03]	1.08 [0.65 ; 1.82] p=0.7615 [1]
>=75 years	80.6 (193)	72.1 (5)	89.66 (23.05) [53.89 ; 149.19]	70.34 (49.52) [17.45 ; 283.58]	1.27 [0.29 ; 5.62] p=0.7466 [1]
Interaction p-value					p=0.8385
Geographic Regions					
North America	266.8 (374)	282.4 (45)	267.39 (50.58) [183.77 ; 389.05]	281.02 (72.36) [168.67 ; 468.21]	0.95 [0.51 ; 1.79] p=0.8766 [1]
European Union	148.7 (132)	37.5 (3)	127.68 (46.44) [61.74 ; 264.05]	36.92 (27.85) [8.18 ; 166.62]	3.46 [0.65 ; 18.42] p=0.1433 [1]
Rest of the World	52.1 (305)	25.9 (8)	55.84 (8.44) [41.48 ; 75.17]	25.84 (10.64) [11.50 ; 58.08]	2.16 [0.91 ; 5.12] p=0.0798 [1]
Interaction p-value					p=0.1855
Disease Volume Groups					
Low Volume	99.1 (540)	112.2 (15)	101.69 (14.90) [76.19 ; 135.73]	118.52 (48.66) [52.79 ; 266.08]	0.86 [0.36 ; 2.03] p=0.7257 [1]
High Volume	100.4 (271)	98.9 (41)	116.47 (26.40) [74.52 ; 182.03]	95.42 (25.13) [56.79 ; 160.33]	1.22 [0.62 ; 2.42] p=0.5669 [1]
Interaction p-value					p=0.5295

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:58

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Pollakiuria					
Overall Population	43.8 (357)	51.1 (28)	46.96 (8.57) [32.82 ; 67.21]	50.21 (15.49) [27.39 ; 92.05]	0.94 [0.46 ; 1.89] p=0.8521 [1]
Age Groups					
<75 years	41.7 (240)	54.3 (26)	44.23 (9.68) [28.77 ; 68.01]	53.22 (17.37) [28.00 ; 101.14]	0.83 [0.38 ; 1.80] p=0.6381 [1]
>=75 years	48.8 (117)	28.8 (2)	53.37 (17.48) [27.90 ; 102.09]	28.76 (28.38) [4.08 ; 202.94]	1.86 [0.24 ; 14.54] p=0.5532 [1]
Interaction p-value					p=0.4721
Geographic Regions					
North America	140.6 (197)	150.6 (24)	142.81 (34.49) [88.48 ; 230.51]	147.76 (49.19) [76.37 ; 285.88]	0.97 [0.43 ; 2.18] p=0.9341 [1]
European Union	71.0 (63)	25.0 (2)	57.28 (28.61) [21.12 ; 155.37]	24.60 (23.84) [3.55 ; 170.52]	2.33 [0.26 ; 20.55] p=0.4411 [1]
Rest of the World	16.6 (97)	6.5 (2)	16.55 (1.68) [13.55 ; 20.20]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	2.56 [0.63 ; 10.43] p=0.1898 [2]
Interaction p-value					p=0.1535
Disease Volume Groups					
Low Volume	45.0 (245)	44.9 (6)	44.83 (9.93) [28.98 ; 69.35]	46.58 (29.53) [13.36 ; 162.41]	0.96 [0.26 ; 3.61] p=0.9544 [1]
High Volume	41.5 (112)	53.1 (22)	51.20 (16.23) [27.42 ; 95.62]	51.27 (18.43) [25.25 ; 104.09]	1.00 [0.39 ; 2.57] p=0.9979 [1]
Interaction p-value					p=0.9664

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:58

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Nocturia					
Overall Population	15.1 (123)	5.5 (3)	15.09 (1.36) [12.64 ; 18.01]	5.46 (3.15) [1.76 ; 16.97]	2.76 [0.88 ; 8.71] p=0.0825 [2]
Age Groups					
<75 years	19.1 (110)	6.3 (3)	19.11 (1.82) [15.84 ; 23.05]	6.25 (3.61) [2.01 ; 19.44]	3.06 [0.97 ; 9.67] p=0.0568 [2]
>=75 years	5.4 (13)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	12.8 (18)	12.5 (2)	12.83 (3.02) [8.04 ; 20.48]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	1.02 [0.23 ; 4.49] p=0.9754 [2]
European Union	34.9 (31)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	12.6 (74)	3.2 (1)	12.62 (1.47) [10.04 ; 15.87]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	3.90 [0.54 ; 28.29] p=0.1773 [2]
Interaction p-value					p=0.2860
Disease Volume Groups					
Low Volume	17.6 (96)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	10.0 (27)	7.2 (3)	9.99 (1.92) [6.84 ; 14.60]	7.21 (4.16) [2.31 ; 22.49]	1.39 [0.42 ; 4.59] p=0.5927 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:58

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 55 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Urinary Incontinence					
Overall Population	12.9 (105)	5.5 (3)	12.88 (1.26) [10.63 ; 15.60]	5.46 (3.15) [1.76 ; 16.97]	2.36 [0.75 ; 7.46] p=0.1433 [2]
Age Groups					
<75 years	17.0 (98)	4.2 (2)	17.02 (1.72) [13.96 ; 20.77]	4.16 (2.94) [1.04 ; 16.73]	4.09 [1.00 ; 16.66] p=0.0495 [2]
>=75 years	2.9 (7)	14.4 (1)	2.92 (1.10) [1.38 ; 6.17]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.20 [0.02 ; 1.68] p=0.1382 [2]
Interaction p-value					p=0.0199
Geographic Regions					
North America	20.7 (29)	12.5 (2)	20.68 (3.84) [14.31 ; 29.88]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	1.65 [0.39 ; 7.02] p=0.4955 [2]
European Union	16.9 (15)	12.5 (1)	16.89 (4.36) [10.08 ; 28.28]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	1.37 [0.17 ; 10.78] p=0.7616 [2]
Rest of the World	10.4 (61)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p=0.8837
Disease Volume Groups					
Low Volume	13.2 (72)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	12.2 (33)	7.2 (3)	12.21 (2.13) [8.67 ; 17.21]	7.21 (4.16) [2.31 ; 22.49]	1.69 [0.52 ; 5.55] p=0.3834 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:58

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Haematuria					
Overall Population	4.2 (34)	7.3 (4)	4.60 (1.18) [2.77 ; 7.62]	7.19 (4.05) [2.38 ; 21.74]	0.64 [0.19 ; 2.16] p=0.4708 [1]
Age Groups					
<75 years	3.7 (21)	8.4 (4)	4.03 (1.22) [2.22 ; 7.31]	8.22 (4.60) [2.74 ; 24.69]	0.49 [0.14 ; 1.71] p=0.2624 [1]
>=75 years	5.4 (13)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	6.4 (9)	12.5 (2)	6.58 (3.95) [2.01 ; 21.60]	12.14 (11.00) [2.02 ; 73.12]	0.54 [0.06 ; 4.67] p=0.5744 [1]
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.1 (24)	6.5 (2)	4.58 (1.33) [2.59 ; 8.11]	6.43 (4.94) [1.42 ; 29.17]	0.71 [0.14 ; 3.59] p=0.6808 [1]
Interaction p-value					p=0.8434
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.7 (20)	15.0 (2)	3.88 (1.18) [2.13 ; 7.06]	14.50 (12.15) [2.78 ; 75.54]	0.27 [0.05 ; 1.55] p=0.1405 [1]
High Volume	5.2 (14)	4.8 (2)	6.02 (2.70) [2.49 ; 14.56]	4.79 (3.76) [1.02 ; 22.49]	1.26 [0.21 ; 7.47] p=0.8004 [1]
Interaction p-value					p=0.2319

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:58

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Micturition Urgency					
Overall Population	7.2 (59)	3.6 (2)	7.66 (2.88) [3.66 ; 16.03]	3.60 (3.11) [0.66 ; 19.64]	2.13 [0.33 ; 13.57] p=0.4222 [1]
Age Groups					
<75 years	7.1 (41)	4.2 (2)	7.26 (3.02) [3.20 ; 16.45]	4.11 (3.52) [0.76 ; 22.15]	1.77 [0.27 ; 11.48] p=0.5509 [1]
>=75 years	7.5 (18)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	26.4 (37)	12.5 (2)	24.32 (13.33) [8.20 ; 72.08]	12.36 (11.53) [1.94 ; 78.58]	1.97 [0.23 ; 16.81] p=0.5330 [1]
European Union	15.8 (14)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.4 (8)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	5.0 (27)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	11.8 (32)	4.8 (2)	12.01 (7.44) [3.54 ; 40.71]	4.75 (4.36) [0.78 ; 28.99]	2.53 [0.29 ; 22.44] p=0.4029 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:59

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Urinary Retention					
Overall Population	1.7 (14)	9.1 (5)	2.02 (0.95) [0.80 ; 5.10]	9.02 (6.29) [2.29 ; 35.48]	0.22 [0.04 ; 1.17] p=0.0760 [1]
Age Groups					
<75 years	2.1 (12)	6.3 (3)	2.53 (1.44) [0.82 ; 7.75]	6.44 (5.39) [1.24 ; 33.36]	0.39 [0.05 ; 2.87] p=0.3563 [1]
>=75 years	0.8 (2)	28.8 (2)	0.83 (0.59) [0.21 ; 3.38]	28.81 (20.37) [7.10 ; 116.87]	0.03 [0.00 ; 0.21] p=0.0006 [2]
Interaction p-value					p=0.0406
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	31.4 (5)	0.71 (0.71) [0.10 ; 5.18]	31.35 (14.02) [12.92 ; 76.09]	0.02 [0.00 ; 0.20] p=0.0008 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.2 (13)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.8 (10)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.5 (4)	12.1 (5)	1.56 (1.28) [0.31 ; 7.89]	11.94 (9.14) [2.64 ; 53.95]	0.13 [0.01 ; 1.19] p=0.0712 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:59

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 59 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders					
Overall Population	50.4 (411)	189.7 (104)	54.28 (6.72) [42.56 ; 69.24]	191.01 (35.31) [132.83 ; 274.68]	0.28 [0.18 ; 0.44] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	49.7 (286)	192.1 (92)	55.48 (7.93) [41.88 ; 73.50]	193.73 (37.03) [133.03 ; 282.13]	0.29 [0.18 ; 0.46] p<.0001 [1]
>=75 years	52.2 (125)	173.0 (12)	51.69 (13.09) [31.31 ; 85.34]	170.42 (100.39) [53.07 ; 547.23]	0.30 [0.09 ; 1.08] p=0.0653 [1]
Interaction p-value					p=0.9386
Geographic Regions					
North America	112.0 (157)	238.4 (38)	119.89 (28.07) [75.37 ; 190.70]	244.56 (73.11) [135.21 ; 442.37]	0.49 [0.23 ; 1.04] p=0.0632 [1]
European Union	65.3 (58)	250.1 (20)	72.12 (20.12) [41.31 ; 125.92]	246.03 (96.60) [112.29 ; 539.09]	0.29 [0.11 ; 0.77] p=0.0133 [1]
Rest of the World	33.5 (196)	148.9 (46)	32.86 (5.24) [24.01 ; 44.98]	149.35 (38.84) [89.53 ; 249.14]	0.22 [0.12 ; 0.40] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.2698
Disease Volume Groups					
Low Volume	42.6 (232)	224.5 (30)	49.31 (7.76) [36.16 ; 67.23]	232.64 (84.69) [113.57 ; 476.55]	0.21 [0.10 ; 0.46] p=0.0001 [1]
High Volume	66.3 (179)	178.5 (74)	62.93 (12.56) [42.48 ; 93.24]	177.51 (37.79) [116.70 ; 269.99]	0.35 [0.20 ; 0.63] p=0.0005 [1]
Interaction p-value					p=0.2959

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:59

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 60 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Alopecia					
Overall Population	9.2 (75)	83.9 (46)	9.06 (2.01) [5.87 ; 14.00]	85.07 (25.57) [47.12 ; 153.56]	0.11 [0.05 ; 0.22] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	12.0 (69)	89.8 (43)	12.02 (2.85) [7.54 ; 19.17]	90.95 (26.82) [50.93 ; 162.44]	0.13 [0.06 ; 0.28] p<.0001 [1]
>=75 years	2.5 (6)	43.2 (3)	2.26 (1.60) [0.55 ; 9.19]	41.68 (57.70) [2.69 ; 646.42]	0.05 [0.00 ; 1.18] p=0.0632 [1]
Interaction p-value					p=0.4506
Geographic Regions					
North America	38.5 (54)	100.4 (16)	35.17 (12.78) [17.10 ; 72.30]	101.95 (47.13) [40.77 ; 254.94]	0.34 [0.11 ; 1.11] p=0.0732 [1]
European Union	0	62.5 (5)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.6 (21)	80.9 (25)	3.41 (0.97) [1.94 ; 5.99]	81.88 (27.60) [42.18 ; 158.95]	0.04 [0.02 ; 0.10] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0041
Disease Volume Groups					
Low Volume	8.3 (45)	127.2 (17)	8.77 (2.41) [5.11 ; 15.06]	126.40 (71.54) [41.45 ; 385.45]	0.07 [0.02 ; 0.24] p<.0001 [1]
High Volume	11.1 (30)	69.9 (29)	9.55 (3.51) [4.63 ; 19.69]	71.40 (25.56) [35.27 ; 144.54]	0.13 [0.05 ; 0.37] p=0.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.4181

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:59

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Dry Skin					
Overall Population	10.1 (82)	10.9 (6)	11.88 (3.90) [6.23 ; 22.63]	10.41 (6.14) [3.27 ; 33.19]	1.14 [0.30 ; 4.30] p=0.8457 [1]
Age Groups					
<75 years	8.7 (50)	10.4 (5)	11.05 (4.37) [5.08 ; 24.06]	9.91 (6.31) [2.84 ; 34.66]	1.11 [0.26 ; 4.87] p=0.8847 [1]
>=75 years	13.4 (32)	14.4 (1)	13.35 (2.36) [9.41 ; 18.95]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.93 [0.12 ; 6.92] p=0.9404 [2]
Interaction p-value					p=0.9252
Geographic Regions					
North America	22.8 (32)	31.4 (5)	29.61 (14.51) [11.21 ; 78.21]	29.65 (20.10) [7.73 ; 113.72]	1.00 [0.19 ; 5.25] p=0.9987 [1]
European Union	11.3 (10)	12.5 (1)	11.26 (3.56) [5.98 ; 21.17]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	0.91 [0.11 ; 7.42] p=0.9313 [2]
Rest of the World	6.8 (40)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p=0.8442
Disease Volume Groups					
Low Volume	8.8 (48)	15.0 (2)	8.81 (1.27) [6.63 ; 11.70]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.59 [0.14 ; 2.44] p=0.4636 [2]
High Volume	12.6 (34)	9.6 (4)	15.24 (9.18) [4.65 ; 49.93]	9.10 (6.83) [2.08 ; 39.91]	1.67 [0.25 ; 11.15] p=0.5928 [1]
Interaction p-value					p=0.3725

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:38:59

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Rash Maculo-Papular					
Overall Population	4.2 (34)	9.1 (5)	4.00 (1.22) [2.20 ; 7.28]	9.71 (5.50) [3.19 ; 29.58]	0.41 [0.12 ; 1.46] p=0.1695 [1]
Age Groups					
<75 years	4.3 (25)	10.4 (5)	4.29 (1.68) [1.99 ; 9.26]	11.29 (6.91) [3.39 ; 37.59]	0.38 [0.09 ; 1.58] p=0.1831 [1]
>=75 years	3.8 (9)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	5.7 (8)	25.1 (4)	5.36 (5.16) [0.80 ; 36.12]	31.70 (36.38) [3.26 ; 308.44]	0.17 [0.01 ; 3.30] p=0.2381 [1]
European Union	2.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.1 (24)	3.2 (1)	4.09 (0.84) [2.74 ; 6.12]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	1.27 [0.17 ; 9.43] p=0.8178 [2]
Interaction p-value					p=0.1501
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.9 (21)	22.4 (3)	3.89 (1.41) [1.91 ; 7.93]	27.28 (23.60) [4.96 ; 149.95]	0.14 [0.02 ; 0.91] p=0.0389 [1]
High Volume	4.8 (13)	4.8 (2)	4.81 (1.33) [2.79 ; 8.31]	4.81 (3.40) [1.19 ; 19.36]	1.00 [0.22 ; 4.47] p=0.9994 [2]
Interaction p-value					p=0.0724

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:00

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Pruritus					
Overall Population	2.6 (21)	5.5 (3)	2.58 (0.56) [1.68 ; 3.95]	5.46 (3.15) [1.76 ; 16.97]	0.47 [0.14 ; 1.59] p=0.2243 [2]
Age Groups					
<75 years	2.4 (14)	4.2 (2)	2.43 (0.65) [1.44 ; 4.11]	4.16 (2.94) [1.04 ; 16.73]	0.58 [0.13 ; 2.58] p=0.4772 [2]
>=75 years	2.9 (7)	14.4 (1)	2.92 (1.10) [1.38 ; 6.17]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.20 [0.02 ; 1.68] p=0.1382 [2]
Interaction p-value					p=0.4194
Geographic Regions					
North America	6.4 (9)	12.5 (2)	6.42 (2.14) [3.31 ; 12.43]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	0.51 [0.11 ; 2.41] p=0.3933 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.0 (12)	3.2 (1)	2.05 (0.59) [1.16 ; 3.61]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.63 [0.08 ; 4.91] p=0.6604 [2]
Interaction p-value					p=0.8706
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.9 (16)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.9 (5)	7.2 (3)	1.85 (0.83) [0.77 ; 4.47]	7.21 (4.16) [2.31 ; 22.49]	0.26 [0.06 ; 1.08] p=0.0637 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:00

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Rash					
Overall Population	2.6 (21)	14.6 (8)	2.70 (1.19) [1.13 ; 6.41]	15.87 (10.15) [4.51 ; 55.79]	0.17 [0.04 ; 0.78] p=0.0229 [1]
Age Groups					
<75 years	3.0 (17)	16.7 (8)	3.31 (1.68) [1.22 ; 8.98]	18.17 (11.89) [5.02 ; 65.83]	0.18 [0.04 ; 0.93] p=0.0403 [1]
>=75 years	1.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	6.3 (1)	1.43 (1.01) [0.35 ; 5.79]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.23 [0.02 ; 2.58] p=0.2293 [2]
European Union	4.5 (4)	37.5 (3)	4.50 (2.25) [1.66 ; 12.23]	36.98 (21.35) [11.67 ; 117.19]	0.12 [0.03 ; 0.56] p=0.0076 [2]
Rest of the World	2.6 (15)	12.9 (4)	2.22 (1.23) [0.75 ; 6.58]	16.07 (14.91) [2.59 ; 99.83]	0.14 [0.02 ; 1.16] p=0.0684 [1]
Interaction p-value					p=0.8532
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.2 (12)	7.5 (1)	2.20 (0.64) [1.25 ; 3.89]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.29 [0.04 ; 2.29] p=0.2412 [2]
High Volume	3.3 (9)	16.9 (7)	2.86 (1.44) [1.06 ; 7.72]	17.66 (9.19) [6.33 ; 49.25]	0.16 [0.04 ; 0.68] p=0.0129 [1]
Interaction p-value					p=0.7315

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:00

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hyperhidrosis					
Overall Population	5.5 (45)	1.8 (1)	5.52 (0.82) [4.12 ; 7.40]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	3.03 [0.42 ; 22.12] p=0.2729 [2]
Age Groups					
<75 years	4.3 (25)	2.1 (1)	4.34 (0.87) [2.93 ; 6.44]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	2.09 [0.28 ; 15.50] p=0.4715 [2]
>=75 years	8.3 (20)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	9.3 (13)	6.3 (1)	9.27 (2.57) [5.35 ; 16.06]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	1.48 [0.19 ; 11.57] p=0.7073 [2]
European Union	5.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.6 (27)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.8 (15)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	11.1 (30)	2.4 (1)	11.10 (2.03) [7.75 ; 15.91]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	4.62 [0.62 ; 34.21] p=0.1337 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:00

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Psychiatric Disorders					
Overall Population	106.9 (871)	100.3 (55)	113.12 (15.08) [87.05 ; 147.00]	101.64 (22.88) [65.31 ; 158.19]	1.11 [0.67 ; 1.86] p=0.6828 [1]
Age Groups					
<75 years	114.0 (656)	94.0 (45)	123.19 (19.27) [90.56 ; 167.57]	96.21 (23.17) [59.91 ; 154.50]	1.28 [0.73 ; 2.25] p=0.3899 [1]
>=75 years	89.8 (215)	144.1 (10)	90.04 (22.89) [54.42 ; 148.97]	138.29 (85.47) [40.67 ; 470.28]	0.65 [0.17 ; 2.45] p=0.5221 [1]
Interaction p-value					p=0.3376
Geographic Regions					
North America	277.5 (389)	188.2 (30)	286.51 (68.66) [178.15 ; 460.76]	193.94 (63.08) [101.77 ; 369.60]	1.48 [0.66 ; 3.29] p=0.3363 [1]
European Union	73.2 (65)	37.5 (3)	91.76 (38.79) [39.44 ; 213.51]	36.92 (28.41) [7.94 ; 171.73]	2.49 [0.43 ; 14.36] p=0.3036 [1]
Rest of the World	71.2 (417)	71.2 (22)	69.06 (10.99) [50.49 ; 94.45]	71.02 (22.43) [38.15 ; 132.20]	0.97 [0.48 ; 1.95] p=0.9369 [1]
Interaction p-value					p=0.5239
Disease Volume Groups					
Low Volume	105.2 (573)	89.8 (12)	106.44 (18.75) [75.24 ; 150.59]	100.18 (48.47) [38.62 ; 259.86]	1.06 [0.39 ; 2.93] p=0.9063 [1]
High Volume	110.3 (298)	103.7 (43)	124.84 (25.54) [83.43 ; 186.81]	102.36 (24.92) [63.35 ; 165.37]	1.22 [0.65 ; 2.28] p=0.5330 [1]
Interaction p-value					p=0.8178

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:00

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Insomnia					
Overall Population	39.4 (321)	58.4 (32)	41.38 (7.75) [28.64 ; 59.80]	57.23 (17.27) [31.63 ; 103.54]	0.72 [0.36 ; 1.45] p=0.3619 [1]
Age Groups					
<75 years	38.6 (222)	50.1 (24)	41.18 (9.12) [26.64 ; 63.66]	49.73 (16.34) [26.06 ; 94.91]	0.83 [0.38 ; 1.81] p=0.6342 [1]
>=75 years	41.3 (99)	115.3 (8)	41.86 (14.55) [21.03 ; 83.34]	109.54 (87.37) [22.57 ; 531.57]	0.38 [0.07 ; 2.14] p=0.2712 [1]
Interaction p-value					p=0.4087
Geographic Regions					
North America	84.9 (119)	87.8 (14)	99.21 (36.75) [47.60 ; 206.77]	89.45 (43.08) [34.43 ; 232.40]	1.11 [0.33 ; 3.70] p=0.8650 [1]
European Union	46.2 (41)	25.0 (2)	46.15 (7.21) [33.78 ; 63.05]	24.65 (17.43) [6.00 ; 101.24]	1.87 [0.44 ; 7.95] p=0.3898 [2]
Rest of the World	27.5 (161)	51.8 (16)	26.39 (5.97) [16.91 ; 41.19]	49.31 (20.07) [22.13 ; 109.85]	0.54 [0.21 ; 1.34] p=0.1806 [1]
Interaction p-value					p=0.1270
Disease Volume Groups					
Low Volume	36.5 (199)	29.9 (4)	35.77 (8.76) [22.08 ; 57.95]	32.62 (23.68) [7.81 ; 136.30]	1.10 [0.24 ; 4.96] p=0.9044 [1]
High Volume	45.2 (122)	67.5 (28)	51.48 (14.90) [29.10 ; 91.05]	65.02 (20.89) [34.52 ; 122.46]	0.79 [0.34 ; 1.86] p=0.5899 [1]
Interaction p-value					p=0.7142

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:00

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Depression					
Overall Population	17.8 (145)	7.3 (4)	20.42 (5.33) [12.23 ; 34.10]	7.10 (4.30) [2.16 ; 23.33]	2.88 [0.79 ; 10.52] p=0.1098 [1]
Age Groups					
<75 years	18.8 (108)	8.4 (4)	22.96 (7.77) [11.80 ; 44.68]	8.06 (5.15) [2.29 ; 28.35]	2.85 [0.69 ; 11.84] p=0.1488 [1]
>=75 years	15.4 (37)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	53.5 (75)	18.8 (3)	51.79 (24.94) [19.94 ; 134.54]	18.01 (14.26) [3.75 ; 86.58]	2.88 [0.46 ; 18.06] p=0.2570 [1]
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	11.8 (69)	3.2 (1)	11.77 (1.42) [9.29 ; 14.92]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	3.64 [0.50 ; 26.40] p=0.2008 [2]
Interaction p-value					p=0.8327
Disease Volume Groups					
Low Volume	15.6 (85)	15.0 (2)	17.21 (5.92) [8.75 ; 33.88]	14.14 (14.17) [1.96 ; 101.85]	1.22 [0.15 ; 9.82] p=0.8528 [1]
High Volume	22.2 (60)	4.8 (2)	22.20 (2.87) [17.22 ; 28.63]	4.81 (3.40) [1.19 ; 19.36]	4.62 [1.12 ; 19.03] p=0.0343 [2]
Interaction p-value					p=0.1429

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:01

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Anxiety					
Overall Population	15.3 (125)	10.9 (6)	15.33 (1.37) [12.86 ; 18.28]	10.92 (4.46) [4.89 ; 24.35]	1.40 [0.62 ; 3.19] p=0.4167 [2]
Age Groups					
<75 years	14.8 (85)	10.4 (5)	14.77 (1.60) [11.93 ; 18.28]	10.41 (4.66) [4.32 ; 25.09]	1.42 [0.57 ; 3.51] p=0.4481 [2]
>=75 years	16.7 (40)	14.4 (1)	16.69 (2.64) [12.20 ; 22.82]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	1.16 [0.16 ; 8.60] p=0.8847 [2]
Interaction p-value					p=0.8557
Geographic Regions					
North America	62.1 (87)	31.4 (5)	62.03 (6.65) [50.15 ; 76.72]	31.35 (14.02) [12.92 ; 76.09]	1.98 [0.79 ; 4.92] p=0.1409 [2]
European Union	18.0 (16)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.8 (22)	3.2 (1)	3.75 (0.80) [2.47 ; 5.71]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	1.16 [0.16 ; 8.67] p=0.8848 [2]
Interaction p-value					p=0.6341
Disease Volume Groups					
Low Volume	14.9 (81)	7.5 (1)	14.86 (1.65) [11.94 ; 18.49]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	1.99 [0.27 ; 14.42] p=0.4956 [2]
High Volume	16.3 (44)	12.1 (5)	16.28 (2.45) [12.10 ; 21.91]	12.02 (5.38) [4.98 ; 29.01]	1.35 [0.53 ; 3.43] p=0.5208 [2]
Interaction p-value					p=0.7304

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:01

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Libido Decreased					
Overall Population	13.4 (109)	5.5 (3)	13.37 (1.28) [11.07 ; 16.14]	5.46 (3.15) [1.76 ; 16.97]	2.45 [0.78 ; 7.74] p=0.1265 [2]
Age Groups					
<75 years	17.6 (101)	6.3 (3)	17.55 (1.75) [14.43 ; 21.34]	6.25 (3.61) [2.01 ; 19.44]	2.81 [0.89 ; 8.89] p=0.0788 [2]
>=75 years	3.3 (8)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	25.0 (35)	6.3 (1)	24.95 (4.22) [17.85 ; 34.89]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	3.98 [0.53 ; 29.72] p=0.1761 [2]
European Union	4.5 (4)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	11.9 (70)	6.5 (2)	11.94 (1.43) [9.44 ; 15.11]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	1.85 [0.45 ; 7.57] p=0.3936 [2]
Interaction p-value					p=0.5364
Disease Volume Groups					
Low Volume	17.4 (95)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	5.2 (14)	7.2 (3)	5.18 (1.38) [3.06 ; 8.77]	7.21 (4.16) [2.31 ; 22.49]	0.72 [0.21 ; 2.52] p=0.6035 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:01

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Infections And Infestations					
Overall Population	34.6 (282)	89.4 (49)	36.47 (3.82) [29.68 ; 44.80]	89.89 (16.58) [62.55 ; 129.16]	0.41 [0.27 ; 0.62] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	32.0 (184)	75.2 (36)	32.86 (3.80) [26.17 ; 41.26]	75.98 (15.05) [51.46 ; 112.17]	0.43 [0.28 ; 0.68] p=0.0003 [1]
>=75 years	40.9 (98)	187.4 (13)	45.07 (9.73) [29.38 ; 69.11]	181.22 (90.08) [67.71 ; 484.97]	0.25 [0.09 ; 0.73] p=0.0115 [1]
Interaction p-value					p=0.2721
Geographic Regions					
North America	32.1 (45)	81.6 (13)	37.77 (9.49) [22.95 ; 62.16]	84.08 (29.51) [41.93 ; 168.60]	0.45 [0.19 ; 1.05] p=0.0659 [1]
European Union	87.9 (78)	150.1 (12)	80.37 (20.17) [48.68 ; 132.70]	146.39 (60.58) [64.04 ; 334.61]	0.55 [0.21 ; 1.44] p=0.2198 [1]
Rest of the World	27.1 (159)	77.7 (24)	27.78 (3.38) [21.87 ; 35.30]	77.92 (19.12) [48.08 ; 126.27]	0.36 [0.21 ; 0.61] p=0.0002 [1]
Interaction p-value					p=0.7121
Disease Volume Groups					
Low Volume	33.4 (182)	82.3 (11)	34.57 (4.32) [27.03 ; 44.21]	83.09 (30.99) [39.86 ; 173.21]	0.42 [0.19 ; 0.90] p=0.0267 [1]
High Volume	37.0 (100)	91.7 (38)	40.21 (7.48) [27.87 ; 58.02]	92.22 (20.17) [59.94 ; 141.88]	0.44 [0.25 ; 0.77] p=0.0042 [1]
Interaction p-value					p=0.9334

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:01

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Upper Respiratory Tract Infection					
Overall Population	5.2 (42)	9.1 (5)	5.17 (0.98) [3.56 ; 7.51]	9.08 (4.28) [3.60 ; 22.94]	0.57 [0.21 ; 1.55] p=0.2680 [1]
Age Groups					
<75 years	5.4 (31)	10.4 (5)	5.44 (1.20) [3.53 ; 8.39]	10.39 (4.91) [4.11 ; 26.29]	0.52 [0.19 ; 1.46] p=0.2151 [1]
>=75 years	4.6 (11)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	6.3 (1)	3.56 (1.59) [1.47 ; 8.65]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.57 [0.06 ; 4.99] p=0.6073 [2]
European Union	6.8 (6)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	5.3 (31)	12.9 (4)	5.36 (1.18) [3.47 ; 8.28]	12.94 (6.91) [4.52 ; 37.01]	0.41 [0.13 ; 1.29] p=0.1282 [1]
Interaction p-value					p=0.7863
Disease Volume Groups					
Low Volume	6.1 (33)	29.9 (4)	6.03 (1.26) [3.99 ; 9.11]	29.83 (16.72) [9.89 ; 89.96]	0.20 [0.06 ; 0.66] p=0.0080 [1]
High Volume	3.3 (9)	2.4 (1)	3.33 (1.11) [1.73 ; 6.42]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	1.39 [0.17 ; 11.05] p=0.7574 [2]
Interaction p-value					p=0.1036

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:01

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Skin Infection					
Overall Population	2.2 (18)	9.1 (5)	2.21 (0.52) [1.39 ; 3.51]	9.10 (4.07) [3.78 ; 21.90]	0.24 [0.09 ; 0.66] p=0.0053 [2]
Age Groups					
<75 years	2.4 (14)	10.4 (5)	2.43 (0.65) [1.44 ; 4.11]	10.41 (4.66) [4.32 ; 25.09]	0.23 [0.08 ; 0.65] p=0.0055 [2]
>=75 years	1.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.9 (4)	6.3 (1)	2.85 (1.43) [1.06 ; 7.69]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.45 [0.05 ; 4.17] p=0.4825 [2]
European Union	0	12.5 (1)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.4 (14)	9.7 (3)	2.39 (0.64) [1.41 ; 4.04]	9.71 (5.60) [3.12 ; 30.23]	0.25 [0.07 ; 0.86] p=0.0283 [2]
Interaction p-value					p=0.6332
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.8 (10)	7.5 (1)	1.83 (0.58) [0.98 ; 3.42]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.25 [0.03 ; 1.94] p=0.1816 [2]
High Volume	3.0 (8)	9.6 (4)	2.96 (1.05) [1.48 ; 5.94]	9.62 (4.81) [3.59 ; 25.75]	0.31 [0.09 ; 1.03] p=0.0556 [2]
Interaction p-value					p=0.8517

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:02

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Urinary Tract Infection					
Overall Population	2.6 (21)	10.9 (6)	3.04 (0.96) [1.63 ; 5.67]	11.07 (5.54) [4.14 ; 29.60]	0.27 [0.09 ; 0.88] p=0.0296 [1]
Age Groups					
<75 years	2.4 (14)	8.4 (4)	2.43 (0.65) [1.44 ; 4.11]	8.33 (4.16) [3.12 ; 22.26]	0.29 [0.10 ; 0.89] p=0.0306 [2]
>=75 years	2.9 (7)	28.8 (2)	2.92 (1.10) [1.38 ; 6.17]	28.81 (20.37) [7.10 ; 116.87]	0.10 [0.02 ; 0.50] p=0.0051 [2]
Interaction p-value					p=0.2818
Geographic Regions					
North America	4.3 (6)	6.3 (1)	4.28 (1.75) [1.90 ; 9.61]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.68 [0.08 ; 5.81] p=0.7240 [2]
European Union	1.1 (1)	25.0 (2)	1.13 (1.13) [0.15 ; 8.30]	24.65 (17.43) [6.00 ; 101.24]	0.05 [0.00 ; 0.53] p=0.0142 [2]
Rest of the World	2.4 (14)	9.7 (3)	2.78 (1.02) [1.35 ; 5.72]	9.60 (6.41) [2.58 ; 35.71]	0.29 [0.06 ; 1.30] p=0.1050 [1]
Interaction p-value					p=0.2517
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.6 (14)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	2.6 (7)	14.5 (6)	3.05 (1.52) [1.14 ; 8.14]	14.63 (7.16) [5.58 ; 38.37]	0.21 [0.05 ; 0.82] p=0.0254 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:02

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Bronchitis					
Overall Population	1.8 (15)	1.8 (1)	1.84 (0.47) [1.11 ; 3.06]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	1.01 [0.13 ; 7.70] p=0.9914 [2]
Age Groups					
<75 years	1.9 (11)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	1.7 (4)	14.4 (1)	1.67 (0.83) [0.62 ; 4.49]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.12 [0.01 ; 1.06] p=0.0563 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.2 (13)	3.2 (1)	2.22 (0.61) [1.28 ; 3.83]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.69 [0.09 ; 5.28] p=0.7161 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.4 (13)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0.7 (2)	2.4 (1)	0.74 (0.52) [0.18 ; 2.98]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.31 [0.03 ; 3.44] p=0.3371 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:02

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Lung Infection					
Overall Population	2.1 (17)	5.5 (3)	2.38 (1.03) [1.02 ; 5.57]	5.30 (3.95) [1.23 ; 22.92]	0.45 [0.08 ; 2.44] p=0.3531 [1]
Age Groups					
<75 years	1.6 (9)	2.1 (1)	1.56 (0.52) [0.81 ; 3.01]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	0.75 [0.09 ; 5.97] p=0.7859 [2]
>=75 years	3.3 (8)	28.8 (2)	3.49 (1.97) [1.14 ; 10.70]	27.80 (32.19) [2.81 ; 275.42]	0.13 [0.01 ; 1.61] p=0.1103 [1]
Interaction p-value					p=0.1567
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	0	--	--	Model not estimable
European Union	3.4 (3)	12.5 (1)	3.38 (1.95) [1.07 ; 10.70]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	0.27 [0.03 ; 2.75] p=0.2663 [2]
Rest of the World	2.0 (12)	6.5 (2)	2.35 (1.39) [0.74 ; 7.51]	6.12 (6.34) [0.80 ; 46.89]	0.38 [0.04 ; 4.00] p=0.4220 [1]
Interaction p-value					p=0.9173
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.8 (10)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	2.6 (7)	7.2 (3)	3.01 (2.07) [0.77 ; 11.71]	7.00 (5.46) [1.50 ; 32.57]	0.43 [0.06 ; 3.35] p=0.4183 [1]
Interaction p-value					p not estimable

ote(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:02

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Lower Respiratory Tract Infection					
Overall Population	2.0 (16)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	1.7 (10)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	2.5 (6)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	11.3 (10)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.9 (5)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.5 (8)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	3.0 (8)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:02

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders					
Overall Population	65.7 (535)	118.6 (65)	69.34 (9.09) [53.59 ; 89.72]	121.21 (25.77) [79.81 ; 184.07]	0.57 [0.35 ; 0.93] p=0.0258 [1]
Age Groups					
<75 years	61.2 (352)	112.8 (54)	65.36 (10.71) [47.35 ; 90.22]	115.80 (27.33) [72.80 ; 184.21]	0.56 [0.32 ; 0.99] p=0.0473 [1]
>=75 years	76.4 (183)	158.6 (11)	78.25 (16.75) [51.21 ; 119.57]	160.32 (85.62) [55.67 ; 461.67]	0.49 [0.16 ; 1.53] p=0.2150 [1]
Interaction p-value					p=0.8337
Geographic Regions					
North America	150.5 (211)	263.5 (42)	143.33 (31.15) [93.16 ; 220.52]	279.50 (79.19) [159.37 ; 490.17]	0.51 [0.25 ; 1.04] p=0.0642 [1]
European Union	150.9 (134)	75.0 (6)	127.39 (31.59) [77.63 ; 209.05]	76.06 (39.14) [27.21 ; 212.62]	1.67 [0.53 ; 5.24] p=0.3701 [1]
Rest of the World	32.4 (190)	55.0 (17)	37.01 (6.71) [25.89 ; 52.88]	52.83 (18.26) [26.76 ; 104.31]	0.70 [0.32 ; 1.51] p=0.3625 [1]
Interaction p-value					p=0.3230
Disease Volume Groups					
Low Volume	61.3 (334)	89.8 (12)	64.71 (11.93) [45.00 ; 93.05]	115.77 (57.33) [43.65 ; 307.06]	0.56 [0.20 ; 1.58] p=0.2721 [1]
High Volume	74.4 (201)	127.8 (53)	77.60 (14.44) [53.78 ; 111.97]	124.45 (26.69) [81.56 ; 189.87]	0.62 [0.36 ; 1.09] p=0.0976 [1]
Interaction p-value					p=0.8797

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:02

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 79 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Dyspnoea					
Overall Population	29.2 (238)	27.4 (15)	30.93 (6.13) [20.95 ; 45.66]	27.13 (9.99) [13.16 ; 55.94]	1.14 [0.50 ; 2.59] p=0.7543 [1]
Age Groups					
<75 years	25.6 (147)	29.2 (14)	26.60 (6.98) [15.88 ; 44.55]	29.11 (11.97) [12.97 ; 65.33]	0.91 [0.35 ; 2.38] p=0.8537 [1]
>=75 years	38.0 (91)	14.4 (1)	37.96 (3.98) [30.85 ; 46.72]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	2.64 [0.36 ; 19.31] p=0.3371 [2]
Interaction p-value					p=0.2918
Geographic Regions					
North America	87.0 (122)	69.0 (11)	80.68 (24.28) [44.43 ; 146.51]	69.10 (30.97) [28.42 ; 168.01]	1.17 [0.40 ; 3.40] p=0.7747 [1]
European Union	45.1 (40)	12.5 (1)	45.03 (7.12) [32.83 ; 61.75]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	3.65 [0.48 ; 27.61] p=0.2053 [2]
Rest of the World	13.0 (76)	9.7 (3)	15.53 (4.36) [8.94 ; 26.98]	9.72 (6.73) [2.49 ; 37.97]	1.60 [0.37 ; 6.96] p=0.5306 [1]
Interaction p-value					p=0.6041
Disease Volume Groups					
Low Volume	29.2 (159)	15.0 (2)	29.17 (2.31) [24.95 ; 34.10]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	1.95 [0.48 ; 7.92] p=0.3488 [2]
High Volume	29.3 (79)	31.4 (13)	33.54 (10.56) [18.04 ; 62.38]	30.01 (11.85) [13.78 ; 65.34]	1.12 [0.41 ; 3.03] p=0.8257 [1]
Interaction p-value					p=0.3417

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:03

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Cough					
Overall Population	10.6 (86)	38.3 (21)	12.03 (2.63) [7.83 ; 18.48]	38.10 (12.89) [19.60 ; 74.07]	0.32 [0.14 ; 0.70] p=0.0044 [1]
Age Groups					
<75 years	9.2 (53)	39.7 (19)	11.24 (3.00) [6.65 ; 18.98]	39.49 (14.16) [19.51 ; 79.92]	0.28 [0.12 ; 0.68] p=0.0052 [1]
>=75 years	13.8 (33)	28.8 (2)	13.77 (2.40) [9.75 ; 19.43]	28.81 (20.37) [7.10 ; 116.87]	0.48 [0.11 ; 2.02] p=0.3127 [2]
Interaction p-value					p=0.3542
Geographic Regions					
North America	24.3 (34)	69.0 (11)	26.15 (10.55) [11.75 ; 58.21]	72.14 (36.88) [26.18 ; 198.77]	0.36 [0.10 ; 1.32] p=0.1222 [1]
European Union	14.6 (13)	12.5 (1)	14.63 (4.06) [8.41 ; 25.47]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	1.19 [0.15 ; 9.44] p=0.8693 [2]
Rest of the World	6.7 (39)	29.1 (9)	7.90 (2.38) [4.36 ; 14.29]	27.77 (13.90) [10.37 ; 74.36]	0.28 [0.09 ; 0.90] p=0.0322 [1]
Interaction p-value					p=0.2895
Disease Volume Groups					
Low Volume	10.5 (57)	15.0 (2)	10.46 (1.38) [8.05 ; 13.57]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.70 [0.17 ; 2.88] p=0.6193 [2]
High Volume	10.7 (29)	45.8 (19)	11.17 (3.35) [6.19 ; 20.16]	44.85 (14.17) [24.07 ; 83.56]	0.25 [0.11 ; 0.59] p=0.0016 [1]
Interaction p-value					p=0.1615

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:03

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Epistaxis					
Overall Population	2.2 (18)	12.8 (7)	2.27 (0.94) [1.01 ; 5.10]	13.85 (8.38) [4.22 ; 45.46]	0.16 [0.04 ; 0.69] p=0.0138 [1]
Age Groups					
<75 years	2.6 (15)	10.4 (5)	2.72 (1.29) [1.07 ; 6.91]	11.37 (7.60) [3.05 ; 42.35]	0.24 [0.05 ; 1.20] p=0.0820 [1]
>=75 years	1.3 (3)	28.8 (2)	1.25 (0.72) [0.40 ; 3.93]	28.81 (20.37) [7.10 ; 116.87]	0.04 [0.01 ; 0.26] p=0.0008 [2]
Interaction p-value					p=0.0956
Geographic Regions					
North America	0	25.1 (4)	--	--	Model not estimable
European Union	14.6 (13)	12.5 (1)	14.63 (4.06) [8.41 ; 25.47]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	1.19 [0.15 ; 9.44] p=0.8692 [2]
Rest of the World	0.9 (5)	6.5 (2)	0.85 (0.38) [0.35 ; 2.06]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	0.13 [0.03 ; 0.68] p=0.0160 [2]
Interaction p-value					p=0.1000
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.4 (13)	22.4 (3)	2.38 (0.66) [1.38 ; 4.12]	22.43 (12.95) [7.19 ; 69.96]	0.11 [0.03 ; 0.38] p=0.0006 [2]
High Volume	1.9 (5)	9.6 (4)	1.77 (1.15) [0.49 ; 6.40]	9.45 (6.30) [2.54 ; 35.16]	0.19 [0.03 ; 1.18] p=0.0738 [1]
Interaction p-value					p=0.5226

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:03

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Investigations					
Overall Population	55.8 (455)	122.2 (67)	62.37 (9.62) [46.05 ; 84.46]	124.56 (29.46) [78.26 ; 198.26]	0.50 [0.29 ; 0.87] p=0.0147 [1]
Age Groups					
<75 years	56.7 (326)	121.1 (58)	66.13 (12.47) [45.64 ; 95.81]	124.02 (31.81) [74.89 ; 205.38]	0.53 [0.29 ; 1.00] p=0.0489 [1]
>=75 years	53.9 (129)	129.7 (9)	54.23 (14.35) [32.11 ; 91.59]	128.87 (82.43) [36.31 ; 457.42]	0.42 [0.11 ; 1.66] p=0.2137 [1]
Interaction p-value					p=0.7678
Geographic Regions					
North America	72.1 (101)	94.1 (15)	84.40 (26.53) [45.26 ; 157.42]	91.78 (39.05) [39.48 ; 213.36]	0.92 [0.32 ; 2.63] p=0.8744 [1]
European Union	167.8 (149)	62.5 (5)	146.37 (57.45) [66.82 ; 320.60]	64.07 (44.55) [15.97 ; 257.03]	2.28 [0.46 ; 11.26] p=0.3048 [1]
Rest of the World	35.0 (205)	152.2 (47)	37.65 (7.05) [26.04 ; 54.43]	156.92 (45.82) [88.34 ; 278.75]	0.24 [0.12 ; 0.47] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0090
Disease Volume Groups					
Low Volume	55.3 (301)	164.6 (22)	62.66 (13.29) [41.26 ; 95.14]	175.61 (87.67) [65.68 ; 469.49]	0.36 [0.12 ; 1.04] p=0.0586 [1]
High Volume	57.0 (154)	108.5 (45)	61.90 (13.93) [39.74 ; 96.44]	108.23 (26.94) [66.28 ; 176.74]	0.57 [0.30 ; 1.11] p=0.0972 [1]
Interaction p-value					p=0.4345

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:03

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Neutrophil Count Decreased					
Overall Population	2.6 (21)	38.3 (21)	2.45 (0.64) [1.47 ; 4.10]	38.04 (10.98) [21.57 ; 67.06]	0.06 [0.03 ; 0.14] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	3.3 (19)	39.7 (19)	3.13 (0.87) [1.81 ; 5.41]	39.45 (11.66) [22.06 ; 70.54]	0.08 [0.04 ; 0.18] p<.0001 [1]
>=75 years	0.8 (2)	28.8 (2)	0.83 (0.59) [0.21 ; 3.38]	28.81 (20.37) [7.10 ; 116.87]	0.03 [0.00 ; 0.21] p=0.0006 [2]
Interaction p-value					p=0.3147
Geographic Regions					
North America	0	37.6 (6)	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	12.5 (1)	1.13 (1.13) [0.15 ; 8.30]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	0.09 [0.01 ; 1.54] p=0.0954 [2]
Rest of the World	3.4 (20)	45.3 (14)	3.20 (0.92) [1.82 ; 5.65]	44.86 (16.87) [21.41 ; 94.01]	0.07 [0.03 ; 0.18] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.8948
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.4 (13)	59.9 (8)	2.29 (0.86) [1.10 ; 4.80]	63.29 (40.94) [17.70 ; 226.32]	0.04 [0.01 ; 0.16] p<.0001 [1]
High Volume	3.0 (8)	31.4 (13)	2.87 (1.08) [1.36 ; 6.03]	30.99 (9.30) [17.16 ; 55.96]	0.09 [0.04 ; 0.24] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.2922

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:03

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Weight Increased					
Overall Population	11.9 (97)	3.6 (2)	11.90 (1.21) [9.74 ; 14.52]	3.64 (2.57) [0.91 ; 14.60]	3.27 [0.80 ; 13.31] p=0.0979 [2]
Age Groups					
<75 years	12.7 (73)	4.2 (2)	12.68 (1.48) [10.07 ; 15.96]	4.16 (2.94) [1.04 ; 16.73]	3.05 [0.74 ; 12.47] p=0.1211 [2]
>=75 years	10.0 (24)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	21.4 (30)	0	--	--	Model not estimable
European Union	23.7 (21)	12.5 (1)	23.64 (5.16) [15.29 ; 36.56]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	1.92 [0.25 ; 14.82] p=0.5269 [2]
Rest of the World	7.9 (46)	3.2 (1)	7.85 (1.16) [5.87 ; 10.49]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	2.43 [0.33 ; 17.73] p=0.3815 [2]
Interaction p-value					p=0.8705
Disease Volume Groups					
Low Volume	13.2 (72)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	9.3 (25)	4.8 (2)	9.25 (1.85) [6.24 ; 13.72]	4.81 (3.40) [1.19 ; 19.36]	1.92 [0.45 ; 8.18] p=0.3740 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:04

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Blood Cholesterol Increased					
Overall Population	8.5 (69)	9.1 (5)	7.69 (2.81) [3.75 ; 15.75]	8.89 (5.85) [2.44 ; 32.38]	0.87 [0.20 ; 3.80] p=0.8478 [1]
Age Groups					
<75 years	9.6 (55)	10.4 (5)	8.97 (3.61) [4.06 ; 19.81]	10.15 (6.60) [2.83 ; 36.44]	0.88 [0.20 ; 3.98] p=0.8716 [1]
>=75 years	5.8 (14)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	12.1 (17)	0	--	--	Model not estimable
European Union	28.2 (25)	25.0 (2)	24.69 (16.83) [6.33 ; 96.34]	24.57 (27.87) [2.55 ; 236.84]	1.01 [0.07 ; 14.13] p=0.9970 [1]
Rest of the World	4.6 (27)	9.7 (3)	4.61 (0.89) [3.15 ; 6.73]	9.71 (5.60) [3.12 ; 30.23]	0.47 [0.14 ; 1.57] p=0.2215 [2]
Interaction p-value					p=0.3582
Disease Volume Groups					
Low Volume	8.8 (48)	7.5 (1)	8.81 (1.27) [6.63 ; 11.70]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	1.18 [0.16 ; 8.62] p=0.8717 [2]
High Volume	7.8 (21)	9.6 (4)	7.53 (4.73) [2.18 ; 25.96]	9.41 (7.18) [2.09 ; 42.30]	0.80 [0.11 ; 5.61] p=0.8216 [1]
Interaction p-value					p=0.7432

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:04

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Blood Creatinine Increased					
Overall Population	6.6 (54)	7.3 (4)	7.50 (2.77) [3.62 ; 15.51]	6.89 (4.73) [1.79 ; 26.54]	1.09 [0.24 ; 5.03] p=0.9144 [1]
Age Groups					
<75 years	3.8 (22)	8.4 (4)	5.44 (3.02) [1.82 ; 16.23]	7.74 (6.04) [1.67 ; 35.86]	0.70 [0.11 ; 4.62] p=0.7126 [1]
>=75 years	13.4 (32)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.9 (4)	0	--	--	Model not estimable
European Union	30.4 (27)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.9 (23)	12.9 (4)	3.89 (1.75) [1.61 ; 9.44]	12.03 (9.14) [2.70 ; 53.66]	0.32 [0.06 ; 1.84] p=0.2026 [1]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	6.8 (37)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	6.3 (17)	9.6 (4)	5.17 (2.38) [2.09 ; 12.80]	9.26 (5.76) [2.72 ; 31.51]	0.56 [0.12 ; 2.56] p=0.4507 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:04

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Blood Alkaline Phosphatase Increased					
Overall Population	3.2 (26)	7.3 (4)	4.01 (1.46) [1.96 ; 8.21]	7.35 (4.60) [2.15 ; 25.12]	0.55 [0.13 ; 2.26] p=0.4034 [1]
Age Groups					
<75 years	3.0 (17)	8.4 (4)	4.40 (2.18) [1.66 ; 11.67]	8.40 (5.54) [2.30 ; 30.75]	0.52 [0.10 ; 2.65] p=0.4334 [1]
>=75 years	3.8 (9)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
European Union	3.4 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.1 (18)	12.9 (4)	4.22 (2.00) [1.66 ; 10.75]	13.02 (9.27) [3.21 ; 52.81]	0.32 [0.06 ; 1.74] p=0.1888 [1]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.2 (12)	7.5 (1)	2.20 (0.64) [1.25 ; 3.89]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.29 [0.04 ; 2.29] p=0.2412 [2]
High Volume	5.2 (14)	7.2 (3)	6.75 (3.39) [2.50 ; 18.17]	7.33 (4.97) [1.93 ; 27.89]	0.92 [0.17 ; 4.85] p=0.9219 [1]
Interaction p-value					p=0.4650

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:04

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Weight Decreased					
Overall Population	3.3 (27)	5.5 (3)	4.30 (1.66) [2.01 ; 9.19]	5.62 (4.06) [1.36 ; 23.24]	0.76 [0.15 ; 3.82] p=0.7432 [1]
Age Groups					
<75 years	1.9 (11)	4.2 (2)	2.10 (0.97) [0.85 ; 5.20]	4.12 (3.38) [0.82 ; 20.65]	0.51 [0.08 ; 3.24] p=0.4744 [1]
>=75 years	6.7 (16)	14.4 (1)	6.67 (1.67) [4.07 ; 10.95]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.46 [0.06 ; 3.57] p=0.4570 [2]
Interaction p-value					p=0.9939
Geographic Regions					
North America	11.4 (16)	12.5 (2)	19.11 (16.13) [3.58 ; 101.85]	12.25 (13.41) [1.40 ; 107.40]	1.56 [0.10 ; 24.24] p=0.7485 [1]
European Union	4.5 (4)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.2 (7)	3.2 (1)	1.19 (0.45) [0.57 ; 2.51]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.37 [0.05 ; 3.02] p=0.3519 [2]
Interaction p-value					p=0.4901
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.0 (11)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	5.9 (16)	7.2 (3)	10.71 (7.90) [2.51 ; 45.79]	7.56 (6.39) [1.43 ; 39.97]	1.42 [0.16 ; 12.89] p=0.7559 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:04

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Alanine Aminotransferase Increased					
Overall Population	1.7 (14)	9.1 (5)	1.72 (0.46) [1.02 ; 2.90]	9.10 (4.07) [3.78 ; 21.90]	0.19 [0.07 ; 0.53] p=0.0015 [2]
Age Groups					
<75 years	2.1 (12)	10.4 (5)	2.08 (0.60) [1.18 ; 3.68]	10.41 (4.66) [4.32 ; 25.09]	0.20 [0.07 ; 0.57] p=0.0027 [2]
>=75 years	0.8 (2)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	12.5 (2)	3.56 (1.59) [1.47 ; 8.65]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	0.28 [0.05 ; 1.49] p=0.1357 [2]
European Union	3.4 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.0 (6)	9.7 (3)	1.02 (0.42) [0.46 ; 2.29]	9.71 (5.60) [3.12 ; 30.23]	0.11 [0.03 ; 0.42] p=0.0016 [2]
Interaction p-value					p=0.3658
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.3 (7)	15.0 (2)	1.28 (0.49) [0.61 ; 2.70]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.09 [0.02 ; 0.42] p=0.0024 [2]
High Volume	2.6 (7)	7.2 (3)	2.59 (0.98) [1.23 ; 5.45]	7.21 (4.16) [2.31 ; 22.49]	0.36 [0.09 ; 1.40] p=0.1392 [2]
Interaction p-value					p=0.1768

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:05

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 90 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Metabolism And Nutrition Disorders					
Overall Population	29.9 (244)	54.7 (30)	33.64 (4.85) [25.34 ; 44.66]	58.98 (14.85) [35.97 ; 96.73]	0.57 [0.32 ; 1.01] p=0.0533 [1]
Age Groups					
<75 years	29.6 (170)	54.3 (26)	31.38 (5.29) [22.53 ; 43.71]	59.14 (15.79) [34.98 ; 99.99]	0.53 [0.29 ; 0.99] p=0.0453 [1]
>=75 years	30.9 (74)	57.7 (4)	30.87 (3.59) [24.52 ; 38.86]	57.62 (28.81) [21.40 ; 155.09]	0.54 [0.19 ; 1.48] p=0.2266 [2]
Interaction p-value					p=0.9742
Geographic Regions					
North America	56.4 (79)	112.9 (18)	70.08 (19.65) [40.19 ; 122.20]	131.22 (48.08) [63.46 ; 271.32]	0.53 [0.21 ; 1.33] p=0.1755 [1]
European Union	59.7 (53)	50.0 (4)	44.18 (17.91) [19.65 ; 99.31]	49.19 (35.14) [11.80 ; 204.99]	0.90 [0.17 ; 4.64] p=0.8964 [1]
Rest of the World	19.1 (112)	25.9 (8)	21.11 (3.57) [15.13 ; 29.45]	26.40 (10.76) [11.84 ; 58.89]	0.80 [0.34 ; 1.91] p=0.6126 [1]
Interaction p-value					p=0.7612
Disease Volume Groups					
Low Volume	31.2 (170)	82.3 (11)	34.17 (6.30) [23.77 ; 49.12]	103.27 (49.25) [40.36 ; 264.21]	0.33 [0.12 ; 0.90] p=0.0313 [1]
High Volume	27.4 (74)	45.8 (19)	32.19 (7.37) [20.50 ; 50.54]	46.55 (13.48) [26.31 ; 82.36]	0.69 [0.33 ; 1.43] p=0.3184 [1]
Interaction p-value					p=0.2328

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:05

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Decreased Appetite					
Overall Population	11.4 (93)	23.7 (13)	14.58 (3.47) [9.14 ; 23.26]	25.59 (10.18) [11.71 ; 55.92]	0.57 [0.23 ; 1.41] p=0.2247 [1]
Age Groups					
<75 years	9.4 (54)	27.1 (13)	11.41 (3.44) [6.30 ; 20.65]	29.54 (12.54) [12.82 ; 68.06]	0.39 [0.14 ; 1.07] p=0.0681 [1]
>=75 years	16.3 (39)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	40.7 (57)	50.2 (8)	47.53 (16.86) [23.52 ; 96.03]	56.66 (28.92) [20.60 ; 155.86]	0.84 [0.25 ; 2.87] p=0.7776 [1]
European Union	5.6 (5)	25.0 (2)	5.63 (2.52) [2.30 ; 13.75]	24.65 (17.43) [6.00 ; 101.24]	0.23 [0.04 ; 1.21] p=0.0823 [2]
Rest of the World	5.3 (31)	9.7 (3)	6.56 (2.12) [3.47 ; 12.40]	9.90 (6.82) [2.55 ; 38.43]	0.66 [0.15 ; 2.96] p=0.5884 [1]
Interaction p-value					p=0.3737
Disease Volume Groups					
Low Volume	11.4 (62)	44.9 (6)	13.25 (4.01) [7.29 ; 24.07]	52.05 (38.05) [12.33 ; 219.70]	0.25 [0.05 ; 1.21] p=0.0849 [1]
High Volume	11.5 (31)	16.9 (7)	16.75 (6.30) [7.99 ; 35.13]	17.51 (8.34) [6.85 ; 44.76]	0.96 [0.29 ; 3.16] p=0.9418 [1]
Interaction p-value					p=0.1708

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:05

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hyperglycaemia					
Overall Population	3.3 (27)	5.5 (3)	3.31 (0.64) [2.27 ; 4.83]	5.46 (3.15) [1.76 ; 16.97]	0.61 [0.18 ; 2.01] p=0.4121 [2]
Age Groups					
<75 years	3.3 (19)	4.2 (2)	3.30 (0.76) [2.10 ; 5.18]	4.16 (2.94) [1.04 ; 16.73]	0.79 [0.18 ; 3.42] p=0.7547 [2]
>=75 years	3.3 (8)	14.4 (1)	3.34 (1.18) [1.66 ; 6.72]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.23 [0.03 ; 1.89] p=0.1706 [2]
Interaction p-value					p=0.3428
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	12.5 (2)	3.56 (1.59) [1.47 ; 8.65]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	0.28 [0.05 ; 1.49] p=0.1357 [2]
European Union	6.8 (6)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.7 (16)	3.2 (1)	2.73 (0.68) [1.67 ; 4.46]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.84 [0.11 ; 6.41] p=0.8690 [2]
Interaction p-value					p=0.4131
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.3 (18)	7.5 (1)	3.30 (0.78) [2.08 ; 5.25]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.44 [0.06 ; 3.34] p=0.4270 [2]
High Volume	3.3 (9)	4.8 (2)	3.33 (1.11) [1.73 ; 6.42]	4.81 (3.40) [1.19 ; 19.36]	0.69 [0.15 ; 3.23] p=0.6390 [2]
Interaction p-value					p=0.7274

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:06

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hypercalcaemia					
Overall Population	2.7 (22)	7.3 (4)	2.40 (1.02) [1.04 ; 5.54]	7.76 (5.52) [1.92 ; 31.41]	0.31 [0.06 ; 1.58] p=0.1576 [1]
Age Groups					
<75 years	2.3 (13)	8.4 (4)	1.99 (0.99) [0.75 ; 5.30]	8.85 (6.25) [2.21 ; 35.51]	0.22 [0.04 ; 1.23] p=0.0854 [1]
>=75 years	3.8 (9)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	25.1 (4)	--	--	Model not estimable
European Union	13.5 (12)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.7 (10)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.3 (18)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.5 (4)	9.6 (4)	1.62 (1.56) [0.24 ; 10.87]	10.51 (9.81) [1.67 ; 66.14]	0.15 [0.01 ; 2.17] p=0.1649 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:06

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Reproductive System And Breast Disorders					
Overall Population	61.5 (501)	51.1 (28)	62.54 (10.37) [45.15 ; 86.64]	50.72 (14.97) [28.39 ; 90.60]	1.23 [0.63 ; 2.40] p=0.5363 [1]
Age Groups					
<75 years	67.1 (386)	56.4 (27)	70.20 (13.25) [48.43 ; 101.76]	55.84 (16.71) [31.00 ; 100.58]	1.26 [0.63 ; 2.52] p=0.5182 [1]
>=75 years	48.0 (115)	14.4 (1)	47.97 (4.47) [39.88 ; 57.70]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	3.33 [0.46 ; 24.34] p=0.2334 [2]
Interaction p-value					p=0.3164
Geographic Regions					
North America	149.8 (210)	81.6 (13)	145.48 (45.38) [78.38 ; 270.01]	78.19 (35.09) [32.12 ; 190.34]	1.86 [0.63 ; 5.50] p=0.2585 [1]
European Union	49.6 (44)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	42.2 (247)	48.6 (15)	40.67 (8.12) [27.46 ; 60.24]	49.41 (19.30) [22.91 ; 106.58]	0.82 [0.35 ; 1.95] p=0.6576 [1]
Interaction p-value					p=0.2609
Disease Volume Groups					
Low Volume	65.0 (354)	59.9 (8)	64.11 (12.58) [43.56 ; 94.36]	57.68 (31.93) [19.38 ; 171.63]	1.11 [0.35 ; 3.53] p=0.8573 [1]
High Volume	54.4 (147)	48.2 (20)	59.84 (18.20) [32.86 ; 108.95]	48.55 (17.82) [23.55 ; 100.06]	1.23 [0.48 ; 3.15] p=0.6613 [1]
Interaction p-value					p=0.8873

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:06

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 95 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Erectile Dysfunction					
Overall Population	25.3 (206)	42.0 (23)	25.02 (7.63) [13.74 ; 45.54]	42.89 (20.21) [17.00 ; 108.24]	0.58 [0.19 ; 1.76] p=0.3373 [1]
Age Groups					
<75 years	29.6 (170)	45.9 (22)	28.88 (9.76) [14.86 ; 56.14]	46.81 (21.89) [18.66 ; 117.42]	0.62 [0.20 ; 1.92] p=0.4033 [1]
>=75 years	15.0 (36)	14.4 (1)	15.02 (2.50) [10.80 ; 20.89]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	1.04 [0.14 ; 7.76] p=0.9672 [2]
Interaction p-value					p=0.6438
Geographic Regions					
North America	84.2 (118)	69.0 (11)	82.86 (37.02) [34.17 ; 200.95]	65.99 (38.77) [20.58 ; 211.53]	1.26 [0.29 ; 5.43] p=0.7583 [1]
European Union	14.6 (13)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	12.8 (75)	38.8 (12)	11.56 (4.57) [5.32 ; 25.15]	42.24 (27.76) [11.59 ; 153.96]	0.27 [0.06 ; 1.24] p=0.0922 [1]
Interaction p-value					p=0.1864
Disease Volume Groups					
Low Volume	29.7 (162)	59.9 (8)	28.41 (10.69) [13.54 ; 59.60]	56.47 (50.94) [9.55 ; 333.82]	0.50 [0.07 ; 3.45] p=0.4828 [1]
High Volume	16.3 (44)	36.2 (15)	18.95 (9.83) [6.82 ; 52.66]	38.22 (21.20) [12.81 ; 114.02]	0.50 [0.11 ; 2.21] p=0.3566 [1]
Interaction p-value					p=0.9909

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:06

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Gynaecomastia					
Overall Population	18.7 (152)	1.8 (1)	18.64 (1.51) [15.90 ; 21.86]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	10.25 [1.43 ; 73.58] p=0.0208 [2]
Age Groups					
<75 years	21.7 (125)	2.1 (1)	21.71 (1.94) [18.21 ; 25.89]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	10.43 [1.45 ; 75.12] p=0.0201 [2]
>=75 years	11.3 (27)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	34.2 (48)	0	--	--	Model not estimable
European Union	10.1 (9)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	16.2 (95)	3.2 (1)	16.20 (1.66) [13.24 ; 19.83]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	5.01 [0.69 ; 36.21] p=0.1100 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	18.9 (103)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	18.1 (49)	2.4 (1)	18.13 (2.59) [13.68 ; 24.03]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	7.54 [1.03 ; 55.18] p=0.0466 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:06

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Testicular Pain					
Overall Population	4.7 (38)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	3.0 (17)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	8.8 (21)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	5.0 (7)	0	--	--	Model not estimable
European Union	13.5 (12)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.2 (19)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.9 (21)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	6.3 (17)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:06

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 98 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Injury, Poisoning And Procedural Complications					
Overall Population	23.1 (188)	27.4 (15)	23.06 (1.68) [19.98 ; 26.61]	27.29 (7.05) [16.43 ; 45.32]	0.84 [0.50 ; 1.43] p=0.5304 [2]
Age Groups					
<75 years	22.6 (130)	23.0 (11)	22.58 (1.98) [19.01 ; 26.83]	22.90 (6.91) [12.66 ; 41.44]	0.99 [0.53 ; 1.83] p=0.9642 [2]
>=75 years	24.2 (58)	57.7 (4)	24.20 (3.18) [18.66 ; 31.38]	57.62 (28.81) [21.40 ; 155.09]	0.42 [0.15 ; 1.17] p=0.0959 [2]
Interaction p-value					p=0.1589
Geographic Regions					
North America	40.0 (56)	37.6 (6)	39.93 (5.34) [30.63 ; 52.04]	37.62 (15.36) [16.75 ; 84.52]	1.06 [0.45 ; 2.49] p=0.8902 [2]
European Union	5.6 (5)	12.5 (1)	5.63 (2.52) [2.30 ; 13.75]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	0.46 [0.05 ; 4.07] p=0.4768 [2]
Rest of the World	21.7 (127)	25.9 (8)	21.66 (1.92) [18.19 ; 25.80]	25.88 (9.15) [12.91 ; 51.90]	0.84 [0.41 ; 1.71] p=0.6257 [2]
Interaction p-value					p=0.7532
Disease Volume Groups					
Low Volume	22.6 (123)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	24.1 (65)	36.2 (15)	24.05 (2.98) [18.84 ; 30.71]	36.06 (9.31) [21.68 ; 59.97]	0.67 [0.38 ; 1.17] p=0.1588 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:07

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Fall					
Overall Population	8.6 (70)	1.8 (1)	8.59 (1.03) [6.79 ; 10.86]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	4.72 [0.65 ; 34.14] p=0.1241 [2]
Age Groups					
<75 years	8.5 (49)	2.1 (1)	8.51 (1.22) [6.43 ; 11.27]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	4.09 [0.56 ; 29.80] p=0.1642 [2]
>=75 years	8.8 (21)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	13.6 (19)	6.3 (1)	13.55 (3.11) [8.60 ; 21.35]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	2.16 [0.28 ; 16.51] p=0.4545 [2]
European Union	2.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	8.4 (49)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	8.4 (46)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	8.9 (24)	2.4 (1)	8.88 (1.81) [5.94 ; 13.28]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	3.69 [0.49 ; 27.59] p=0.2017 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:07

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Fracture					
Overall Population	1.6 (13)	1.8 (1)	1.59 (0.44) [0.92 ; 2.75]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	0.88 [0.11 ; 6.73] p=0.8989 [2]
Age Groups					
<75 years	1.2 (7)	2.1 (1)	1.22 (0.46) [0.58 ; 2.56]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	0.58 [0.07 ; 4.78] p=0.6152 [2]
>=75 years	2.5 (6)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	6.3 (1)	0.71 (0.71) [0.10 ; 5.18]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.11 [0.01 ; 1.88] p=0.1272 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.0 (12)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.8 (10)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.1 (3)	2.4 (1)	1.11 (0.64) [0.36 ; 3.46]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.46 [0.05 ; 4.49] p=0.5040 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:07

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Laceration					
Overall Population	1.6 (13)	1.8 (1)	1.59 (0.44) [0.92 ; 2.75]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	0.88 [0.11 ; 6.73] p=0.8989 [2]
Age Groups					
<75 years	1.9 (11)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.8 (2)	14.4 (1)	0.83 (0.59) [0.21 ; 3.38]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.06 [0.01 ; 0.66] p=0.0217 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.9 (4)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.5 (9)	3.2 (1)	1.54 (0.51) [0.80 ; 2.96]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.47 [0.06 ; 3.78] p=0.4799 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.5 (8)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.9 (5)	2.4 (1)	1.85 (0.83) [0.77 ; 4.47]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.77 [0.09 ; 6.66] p=0.8113 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:07

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Blood And Lymphatic System Disorders					
Overall Population	15.8 (129)	135.0 (74)	17.42 (3.03) [12.37 ; 24.53]	139.36 (32.40) [88.26 ; 220.05]	0.12 [0.07 ; 0.22] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	12.9 (74)	125.3 (60)	14.60 (3.20) [9.48 ; 22.48]	131.87 (33.77) [79.69 ; 218.21]	0.11 [0.06 ; 0.21] p<.0001 [1]
>=75 years	23.0 (55)	201.8 (14)	23.74 (6.63) [13.66 ; 41.28]	192.77 (112.46) [60.71 ; 612.08]	0.12 [0.03 ; 0.44] p=0.0016 [1]
Interaction p-value					p=0.8761
Geographic Regions					
North America	12.1 (17)	119.2 (19)	13.31 (4.98) [6.34 ; 27.97]	125.73 (48.43) [58.59 ; 269.82]	0.11 [0.04 ; 0.31] p<.0001 [1]
European Union	24.8 (22)	112.5 (9)	27.17 (12.12) [11.14 ; 66.25]	110.02 (68.06) [31.97 ; 378.63]	0.25 [0.05 ; 1.13] p=0.0714 [1]
Rest of the World	15.4 (90)	148.9 (46)	16.65 (3.62) [10.85 ; 25.55]	153.07 (47.98) [82.60 ; 283.65]	0.11 [0.05 ; 0.23] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.6127
Disease Volume Groups					
Low Volume	14.3 (78)	104.8 (14)	16.65 (4.68) [9.58 ; 28.96]	113.70 (70.85) [33.31 ; 388.05]	0.15 [0.04 ; 0.56] p=0.0054 [1]
High Volume	18.9 (51)	144.7 (60)	19.52 (4.53) [12.36 ; 30.83]	147.73 (31.42) [97.16 ; 224.62]	0.13 [0.07 ; 0.25] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.9148

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:07

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Anaemia					
Overall Population	14.1 (115)	78.4 (43)	15.74 (3.30) [10.42 ; 23.75]	76.77 (22.62) [43.04 ; 136.96]	0.20 [0.10 ; 0.42] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	11.5 (66)	73.1 (35)	13.47 (3.43) [8.16 ; 22.22]	72.16 (22.66) [38.91 ; 133.82]	0.19 [0.08 ; 0.41] p<.0001 [1]
>=75 years	20.5 (49)	115.3 (8)	20.73 (7.61) [10.03 ; 42.88]	109.53 (88.40) [22.15 ; 541.67]	0.19 [0.03 ; 1.10] p=0.0630 [1]
Interaction p-value					p=0.9901
Geographic Regions					
North America	10.7 (15)	69.0 (11)	12.52 (5.69) [5.09 ; 30.83]	66.90 (33.46) [24.82 ; 180.36]	0.19 [0.05 ; 0.72] p=0.0148 [1]
European Union	22.5 (20)	25.0 (2)	22.51 (5.03) [14.40 ; 35.19]	24.65 (17.43) [6.00 ; 101.24]	0.91 [0.21 ; 4.02] p=0.9029 [2]
Rest of the World	13.7 (80)	97.1 (30)	14.69 (3.61) [9.05 ; 23.82]	94.57 (34.82) [45.83 ; 195.17]	0.16 [0.06 ; 0.37] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0537
Disease Volume Groups					
Low Volume	12.7 (69)	44.9 (6)	14.63 (5.01) [7.45 ; 28.72]	41.98 (34.08) [8.48 ; 207.79]	0.35 [0.06 ; 1.98] p=0.2327 [1]
High Volume	17.0 (46)	89.2 (37)	17.96 (4.90) [10.49 ; 30.75]	88.44 (23.59) [52.29 ; 149.58]	0.20 [0.10 ; 0.43] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.5881

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:07

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Febrile Neutropenia					
Overall Population	0.1 (1)	52.9 (29)	0.12 (0.12) [0.02 ; 0.88]	52.76 (9.80) [36.63 ; 75.99]	0.00 [0.00 ; 0.02] p<.0001 [2]
Age Groups					
<75 years	0	48.0 (23)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.4 (1)	86.5 (6)	0.42 (0.42) [0.06 ; 3.02]	86.42 (35.28) [38.50 ; 193.99]	0.00 [0.00 ; 0.04] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	50.2 (8)	0.71 (0.71) [0.10 ; 5.18]	50.16 (17.74) [24.89 ; 101.11]	0.01 [0.00 ; 0.12] p=0.0001 [2]
European Union	0	87.5 (7)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0	45.3 (14)	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0	59.9 (8)	--	--	Model not estimable
High Volume	0.4 (1)	50.7 (21)	0.37 (0.37) [0.05 ; 2.65]	50.48 (11.02) [32.84 ; 77.60]	0.01 [0.00 ; 0.06] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:08

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Eye Disorders					
Overall Population	16.6 (135)	18.2 (10)	19.03 (4.47) [12.00 ; 30.19]	18.38 (8.00) [7.81 ; 43.25]	1.04 [0.39 ; 2.74] p=0.9437 [1]
Age Groups					
<75 years	10.4 (60)	10.4 (5)	10.42 (1.35) [8.09 ; 13.44]	10.41 (4.66) [4.32 ; 25.09]	1.00 [0.40 ; 2.50] p=0.9980 [2]
>=75 years	31.3 (75)	72.1 (5)	35.80 (12.19) [18.25 ; 70.26]	74.79 (61.63) [14.63 ; 382.43]	0.48 [0.08 ; 2.80] p=0.4103 [1]
Interaction p-value					p=0.2036
Geographic Regions					
North America	40.0 (56)	31.4 (5)	40.63 (15.99) [18.62 ; 88.67]	30.78 (19.00) [9.05 ; 104.64]	1.32 [0.31 ; 5.64] p=0.7052 [1]
European Union	24.8 (22)	12.5 (1)	24.76 (5.28) [16.18 ; 37.91]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	2.01 [0.26 ; 15.49] p=0.4975 [2]
Rest of the World	9.7 (57)	12.9 (4)	9.72 (1.29) [7.49 ; 12.62]	12.94 (6.47) [4.84 ; 34.62]	0.75 [0.27 ; 2.08] p=0.5808 [2]
Interaction p-value					p=0.6113
Disease Volume Groups					
Low Volume	5.7 (31)	7.5 (1)	5.69 (1.02) [3.99 ; 8.10]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.76 [0.10 ; 5.63] p=0.7877 [2]
High Volume	38.5 (104)	21.7 (9)	39.88 (13.43) [20.54 ; 77.42]	21.99 (10.12) [8.88 ; 54.44]	1.81 [0.59 ; 5.58] p=0.2975 [1]
Interaction p-value					p=0.4291

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:08

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Cardiac Disorders					
Overall Population	11.3 (92)	9.1 (5)	11.28 (1.18) [9.19 ; 13.85]	9.10 (4.07) [3.78 ; 21.90]	1.24 [0.50 ; 3.06] p=0.6391 [2]
Age Groups					
<75 years	10.4 (60)	8.4 (4)	10.42 (1.35) [8.09 ; 13.44]	8.33 (4.16) [3.12 ; 22.26]	1.25 [0.45 ; 3.46] p=0.6643 [2]
>=75 years	13.4 (32)	14.4 (1)	13.35 (2.36) [9.41 ; 18.95]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.93 [0.12 ; 6.92] p=0.9404 [2]
Interaction p-value					p=0.7922
Geographic Regions					
North America	12.8 (18)	0	--	--	Model not estimable
European Union	16.9 (15)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	10.1 (59)	16.2 (5)	10.06 (1.31) [7.79 ; 13.00]	16.18 (7.23) [6.71 ; 39.00]	0.62 [0.25 ; 1.56] p=0.3090 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	7.9 (43)	7.5 (1)	7.89 (1.20) [5.84 ; 10.65]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	1.05 [0.14 ; 7.74] p=0.9580 [2]
High Volume	18.1 (49)	9.6 (4)	18.13 (2.59) [13.68 ; 24.03]	9.62 (4.81) [3.59 ; 25.75]	1.89 [0.68 ; 5.25] p=0.2238 [2]
Interaction p-value					p=0.6098

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:08

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Angina Pectoris					
Overall Population	2.3 (19)	1.8 (1)	2.33 (0.53) [1.48 ; 3.66]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	1.28 [0.17 ; 9.62] p=0.8094 [2]
Age Groups					
<75 years	1.9 (11)	2.1 (1)	1.91 (0.58) [1.06 ; 3.46]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	0.92 [0.12 ; 7.16] p=0.9345 [2]
>=75 years	3.3 (8)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.1 (3)	0	--	--	Model not estimable
European Union	3.4 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.2 (13)	3.2 (1)	2.22 (0.61) [1.28 ; 3.83]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.69 [0.09 ; 5.28] p=0.7161 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.9 (5)	7.5 (1)	0.92 (0.41) [0.38 ; 2.21]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.12 [0.01 ; 1.06] p=0.0566 [2]
High Volume	5.2 (14)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:08

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)					
Overall Population	8.6 (70)	3.6 (2)	8.66 (1.96) [5.55 ; 13.52]	3.63 (2.73) [0.83 ; 15.93]	2.39 [0.51 ; 11.18] p=0.2690 [1]
Age Groups					
<75 years	7.3 (42)	4.2 (2)	6.97 (2.12) [3.83 ; 12.68]	4.14 (3.21) [0.90 ; 19.06]	1.68 [0.33 ; 8.66] p=0.5329 [1]
>=75 years	11.7 (28)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
European Union	21.4 (19)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	7.9 (46)	6.5 (2)	7.97 (1.94) [4.93 ; 12.88]	6.44 (4.91) [1.43 ; 28.90]	1.24 [0.26 ; 5.99] p=0.7904 [1]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	9.2 (50)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	7.4 (20)	4.8 (2)	9.87 (4.92) [3.70 ; 26.34]	4.79 (3.89) [0.96 ; 23.76]	2.06 [0.31 ; 13.50] p=0.4490 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:08

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Basal Cell Carcinoma					
Overall Population	2.3 (19)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	1.7 (10)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	3.8 (9)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.1 (18)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.6 (14)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.9 (5)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:09

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Ear And Labyrinth Disorders					
Overall Population	7.9 (64)	1.8 (1)	7.85 (0.98) [6.14 ; 10.03]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	4.31 [0.60 ; 31.26] p=0.1475 [2]
Age Groups					
<75 years	7.8 (45)	2.1 (1)	7.82 (1.17) [5.83 ; 10.48]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	3.75 [0.51 ; 27.42] p=0.1916 [2]
>=75 years	7.9 (19)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	6.4 (9)	0	--	--	Model not estimable
European Union	20.3 (18)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	6.3 (37)	3.2 (1)	6.31 (1.04) [4.57 ; 8.72]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	1.95 [0.27 ; 14.33] p=0.5102 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	6.4 (35)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	10.7 (29)	2.4 (1)	10.73 (1.99) [7.44 ; 15.47]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	4.46 [0.60 ; 33.11] p=0.1427 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:09

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Tinnitus					
Overall Population	4.4 (36)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	4.3 (25)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	4.6 (11)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	4.3 (6)	0	--	--	Model not estimable
European Union	14.6 (13)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.9 (17)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	4.0 (22)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	5.2 (14)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:09

TABLE 7.1: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events: Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 112 of 112.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Immune System Disorders					
Overall Population	1.6 (13)	1.8 (1)	1.59 (0.44) [0.92 ; 2.75]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	0.88 [0.11 ; 6.73] p=0.8989 [2]
Age Groups					
<75 years	1.6 (9)	2.1 (1)	1.56 (0.52) [0.81 ; 3.01]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	0.75 [0.09 ; 5.97] p=0.7859 [2]
>=75 years	1.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.9 (4)	0	--	--	Model not estimable
European Union	2.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.2 (7)	3.2 (1)	1.19 (0.45) [0.57 ; 2.51]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.37 [0.05 ; 3.02] p=0.3519 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.9 (5)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	3.0 (8)	2.4 (1)	2.96 (1.05) [1.48 ; 5.94]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	1.23 [0.15 ; 9.95] p=0.8446 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:39:09

Anhang 4-Y: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse vom besonderen Interesse“ – Studie ENZAMET

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 1 of 16.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Any Adverse Event Of Special Interest					
Overall Population	428.3 (3,490)	638.4 (350)	450.33 (21.91) [409.26 ; 495.51]	649.00 (53.73) [551.57 ; 763.65]	0.69 [0.57 ; 0.84] p=0.0002 [1]
Age Groups					
<75 years	425.0 (2,445)	636.9 (305)	447.11 (26.22) [398.42 ; 501.76]	647.08 (57.53) [543.28 ; 770.71]	0.69 [0.56 ; 0.85] p=0.0006 [1]
>=75 years	436.2 (1,045)	648.6 (45)	457.33 (39.74) [385.03 ; 543.20]	664.41 (153.69) [420.23 ; 1050.49]	0.69 [0.42 ; 1.12] p=0.1333 [1]
Interaction p-value					p=0.9914
Geographic Regions					
North America	659.2 (924)	922.4 (147)	696.08 (79.17) [555.56 ; 872.14]	944.56 (140.79) [702.89 ; 1269.33]	0.74 [0.51 ; 1.07] p=0.1064 [1]
European Union	544.1 (483)	525.2 (42)	544.26 (71.16) [419.16 ; 706.71]	523.86 (116.94) [335.39 ; 818.25]	1.04 [0.62 ; 1.74] p=0.8831 [1]
Rest of the World	355.5 (2,083)	521.2 (161)	364.51 (19.66) [327.81 ; 405.31]	529.58 (57.37) [427.91 ; 655.41]	0.69 [0.54 ; 0.87] p=0.0022 [1]
Interaction p-value					p=0.3508
Disease Volume Groups					
Low Volume	410.3 (2,235)	658.5 (88)	424.31 (26.75) [374.76 ; 480.41]	704.79 (120.13) [503.78 ; 986.01]	0.60 [0.42 ; 0.86] p=0.0056 [1]
High Volume	464.7 (1,255)	631.9 (262)	497.02 (37.99) [427.54 ; 577.79]	632.01 (58.04) [527.42 ; 757.35]	0.79 [0.62 ; 1.00] p=0.0454 [1]
Interaction p-value					p=0.2165

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:42

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
01.Convulsion Or Seizure					
Overall Population	0.7 (6)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	2.5 (6)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.9 (5)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.9 (5)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0.4 (1)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:42

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
02.Hypertension					
Overall Population	37.4 (305)	20.1 (11)	39.08 (6.52) [28.16 ; 54.24]	20.79 (7.75) [9.99 ; 43.23]	1.88 [0.84 ; 4.19] p=0.1227 [1]
Age Groups					
<75 years	31.5 (181)	23.0 (11)	32.08 (6.50) [21.53 ; 47.78]	23.86 (9.12) [11.24 ; 50.61]	1.34 [0.57 ; 3.15] p=0.4943 [1]
>=75 years	51.8 (124)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	59.9 (84)	56.5 (9)	64.17 (25.01) [29.63 ; 138.99]	63.08 (34.39) [21.40 ; 185.89]	1.02 [0.27 ; 3.84] p=0.9795 [1]
European Union	76.6 (68)	25.0 (2)	76.55 (9.28) [60.08 ; 97.53]	24.65 (17.43) [6.00 ; 101.24]	3.10 [0.74 ; 13.02] p=0.1192 [2]
Rest of the World	26.1 (153)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p=0.1806
Disease Volume Groups					
Low Volume	41.1 (224)	22.4 (3)	41.09 (2.75) [36.02 ; 46.87]	22.43 (12.95) [7.19 ; 69.96]	1.83 [0.58 ; 5.76] p=0.2988 [2]
High Volume	30.0 (81)	19.3 (8)	31.59 (9.12) [17.89 ; 55.78]	18.80 (8.16) [7.99 ; 44.22]	1.68 [0.60 ; 4.69] p=0.3208 [1]
Interaction p-value					p=0.8149

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:42

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
03.Neutrophil Count Decreased					
Overall Population	2.7 (22)	93.0 (51)	2.65 (0.60) [1.69 ; 4.14]	95.03 (16.58) [67.45 ; 133.88]	0.03 [0.02 ; 0.05] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	3.3 (19)	89.8 (43)	3.21 (0.81) [1.96 ; 5.26]	92.64 (17.91) [63.34 ; 135.49]	0.03 [0.02 ; 0.06] p<.0001 [1]
>=75 years	1.3 (3)	115.3 (8)	1.25 (0.72) [0.40 ; 3.93]	115.23 (40.74) [57.21 ; 232.10]	0.01 [0.00 ; 0.04] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.0952
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	87.8 (14)	0.71 (0.71) [0.10 ; 5.18]	87.79 (23.46) [51.68 ; 149.12]	0.01 [0.00 ; 0.06] p<.0001 [2]
European Union	1.1 (1)	100.0 (8)	1.13 (1.13) [0.15 ; 8.30]	98.62 (34.87) [48.66 ; 199.84]	0.01 [0.00 ; 0.09] p<.0001 [2]
Rest of the World	3.4 (20)	93.9 (29)	3.30 (0.84) [2.00 ; 5.44]	97.14 (24.82) [58.75 ; 160.62]	0.03 [0.02 ; 0.07] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.2406
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.4 (13)	119.7 (16)	2.33 (0.75) [1.23 ; 4.38]	131.58 (56.61) [56.38 ; 307.11]	0.02 [0.01 ; 0.05] p<.0001 [1]
High Volume	3.3 (9)	84.4 (35)	3.31 (1.12) [1.70 ; 6.45]	84.44 (14.95) [59.57 ; 119.68]	0.04 [0.02 ; 0.08] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.2464

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:42

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
04.Cognitive And Memory Impairment					
Overall Population	26.6 (217)	10.9 (6)	32.33 (6.91) [21.25 ; 49.19]	10.73 (5.29) [4.07 ; 28.26]	3.01 [1.05 ; 8.66] p=0.0405 [1]
Age Groups					
<75 years	29.0 (167)	12.5 (6)	34.18 (9.15) [20.19 ; 57.87]	12.21 (6.28) [4.44 ; 33.59]	2.80 [0.89 ; 8.76] p=0.0768 [1]
>=75 years	20.9 (50)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	69.2 (97)	12.5 (2)	69.16 (7.02) [56.55 ; 84.58]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	5.51 [1.34 ; 22.73] p=0.0186 [2]
European Union	20.3 (18)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	17.4 (102)	12.9 (4)	21.29 (5.59) [12.70 ; 35.69]	12.73 (7.81) [3.81 ; 42.55]	1.67 [0.45 ; 6.21] p=0.4416 [1]
Interaction p-value					p=0.1085
Disease Volume Groups					
Low Volume	27.2 (148)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	25.6 (69)	14.5 (6)	32.56 (12.43) [15.34 ; 69.08]	14.12 (7.52) [4.95 ; 40.32]	2.30 [0.63 ; 8.38] p=0.2039 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:43

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
05.Ischemic Heart Disease					
Overall Population	4.4 (36)	1.8 (1)	4.42 (0.74) [3.18 ; 6.13]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	2.43 [0.33 ; 17.79] p=0.3822 [2]
Age Groups					
<75 years	4.2 (24)	2.1 (1)	4.17 (0.85) [2.79 ; 6.23]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	2.00 [0.27 ; 14.90] p=0.4968 [2]
>=75 years	5.0 (12)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
European Union	5.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.4 (26)	3.2 (1)	4.43 (0.87) [3.01 ; 6.52]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	1.37 [0.18 ; 10.18] p=0.7572 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.9 (16)	7.5 (1)	2.94 (0.73) [1.79 ; 4.80]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.39 [0.05 ; 2.99] p=0.3651 [2]
High Volume	7.4 (20)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:43

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
06.Other Selected Cardiovascular Events					
Overall Population	2.0 (16)	1.8 (1)	1.96 (0.49) [1.20 ; 3.21]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	1.08 [0.14 ; 8.18] p=0.9415 [2]
Age Groups					
<75 years	0.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	5.0 (12)	14.4 (1)	5.01 (1.45) [2.83 ; 8.87]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.35 [0.04 ; 2.73] p=0.3120 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	5.7 (8)	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.2 (7)	3.2 (1)	1.19 (0.45) [0.57 ; 2.51]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.37 [0.05 ; 3.02] p=0.3519 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.0 (11)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.9 (5)	2.4 (1)	1.85 (0.83) [0.77 ; 4.47]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.77 [0.09 ; 6.66] p=0.8113 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:43

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
08.Fatigue					
Overall Population	183.1 (1,492)	257.2 (141)	189.48 (11.21) [168.69 ; 212.84]	258.12 (28.79) [207.32 ; 321.38]	0.73 [0.57 ; 0.94] p=0.0147 [1]
Age Groups					
<75 years	180.3 (1,037)	250.6 (120)	186.39 (13.19) [162.18 ; 214.22]	250.75 (30.07) [198.07 ; 317.43]	0.74 [0.57 ; 0.98] p=0.0338 [1]
>=75 years	189.9 (455)	302.7 (21)	196.62 (21.19) [158.84 ; 243.40]	310.92 (94.50) [170.31 ; 567.63]	0.63 [0.33 ; 1.20] p=0.1579 [1]
Interaction p-value					p=0.6442
Geographic Regions					
North America	216.2 (303)	276.1 (44)	232.63 (32.52) [176.31 ; 306.93]	274.80 (57.12) [181.98 ; 414.94]	0.85 [0.52 ; 1.39] p=0.5075 [1]
European Union	182.5 (162)	237.6 (19)	176.62 (29.26) [126.85 ; 245.90]	237.92 (70.87) [131.22 ; 431.39]	0.74 [0.38 ; 1.47] p=0.3853 [1]
Rest of the World	175.3 (1,027)	252.5 (78)	180.35 (12.71) [157.00 ; 207.17]	254.57 (37.63) [190.32 ; 340.51]	0.71 [0.51 ; 0.98] p=0.0361 [1]
Interaction p-value					p=0.8390
Disease Volume Groups					
Low Volume	177.5 (967)	284.4 (38)	180.12 (13.88) [154.75 ; 209.63]	287.51 (64.60) [184.68 ; 447.58]	0.63 [0.39 ; 1.00] p=0.0501 [1]
High Volume	194.4 (525)	248.4 (103)	206.32 (19.03) [172.03 ; 247.43]	248.52 (31.01) [194.35 ; 317.78]	0.83 [0.61 ; 1.13] p=0.2316 [1]
Interaction p-value					p=0.3123

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:43

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
09.Second Primary Malignancies					
Overall Population	1.5 (12)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	1.2 (7)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	2.1 (5)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	0	--	--	Model not estimable
European Union	4.5 (4)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.0 (6)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.1 (6)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	2.2 (6)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:43

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
10.Fall					
Overall Population	8.6 (70)	1.8 (1)	8.59 (1.03) [6.79 ; 10.86]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	4.72 [0.65 ; 34.14] p=0.1241 [2]
Age Groups					
<75 years	8.5 (49)	2.1 (1)	8.51 (1.22) [6.43 ; 11.27]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	4.09 [0.56 ; 29.80] p=0.1642 [2]
>=75 years	8.8 (21)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	13.6 (19)	6.3 (1)	13.55 (3.11) [8.60 ; 21.35]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	2.16 [0.28 ; 16.51] p=0.4545 [2]
European Union	2.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	8.4 (49)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	8.4 (46)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	8.9 (24)	2.4 (1)	8.88 (1.81) [5.94 ; 13.28]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	3.69 [0.49 ; 27.59] p=0.2017 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:43

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
11.Fracture					
Overall Population	4.9 (40)	5.5 (3)	4.91 (0.78) [3.60 ; 6.69]	5.46 (3.15) [1.76 ; 16.97]	0.90 [0.28 ; 2.91] p=0.8587 [2]
Age Groups					
<75 years	3.5 (20)	4.2 (2)	3.47 (0.78) [2.24 ; 5.39]	4.16 (2.94) [1.04 ; 16.73]	0.83 [0.19 ; 3.59] p=0.8072 [2]
>=75 years	8.3 (20)	14.4 (1)	8.34 (1.87) [5.36 ; 12.99]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.58 [0.08 ; 4.41] p=0.5951 [2]
Interaction p-value					p=0.7731
Geographic Regions					
North America	2.1 (3)	12.5 (2)	2.14 (1.23) [0.68 ; 6.72]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	0.17 [0.03 ; 1.04] p=0.0553 [2]
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	6.1 (36)	3.2 (1)	6.14 (1.02) [4.42 ; 8.52]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	1.90 [0.26 ; 13.95] p=0.5278 [2]
Interaction p-value					p=0.0781
Disease Volume Groups					
Low Volume	5.0 (27)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	4.8 (13)	7.2 (3)	4.81 (1.33) [2.79 ; 8.31]	7.21 (4.16) [2.31 ; 22.49]	0.67 [0.19 ; 2.36] p=0.5279 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:44

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
12.Loss Of Consciousness					
Overall Population	3.1 (25)	9.1 (5)	3.07 (0.61) [2.07 ; 4.54]	9.10 (4.07) [3.78 ; 21.90]	0.34 [0.13 ; 0.88] p=0.0269 [2]
Age Groups					
<75 years	3.3 (19)	8.4 (4)	3.30 (0.76) [2.10 ; 5.18]	8.33 (4.16) [3.12 ; 22.26]	0.40 [0.13 ; 1.17] p=0.0933 [2]
>=75 years	2.5 (6)	14.4 (1)	2.50 (1.02) [1.12 ; 5.62]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.17 [0.02 ; 1.48] p=0.1079 [2]
Interaction p-value					p=0.4967
Geographic Regions					
North America	10.0 (14)	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	12.5 (1)	1.13 (1.13) [0.15 ; 8.30]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	0.09 [0.01 ; 1.54] p=0.0954 [2]
Rest of the World	1.7 (10)	12.9 (4)	1.71 (0.54) [0.92 ; 3.18]	12.94 (6.47) [4.84 ; 34.62]	0.13 [0.04 ; 0.42] p=0.0007 [2]
Interaction p-value					p=0.8109
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.9 (21)	15.0 (2)	3.85 (0.84) [2.51 ; 5.92]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.26 [0.06 ; 1.11] p=0.0680 [2]
High Volume	1.5 (4)	7.2 (3)	1.48 (0.74) [0.55 ; 3.96]	7.21 (4.16) [2.31 ; 22.49]	0.21 [0.05 ; 0.92] p=0.0392 [2]
Interaction p-value					p=0.8310

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:44

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
13.Thrombocytopenia					
Overall Population	2.5 (20)	1.8 (1)	2.45 (0.55) [1.58 ; 3.81]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	1.35 [0.18 ; 10.10] p=0.7707 [2]
Age Groups					
<75 years	2.4 (14)	2.1 (1)	2.43 (0.65) [1.44 ; 4.11]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	1.17 [0.15 ; 8.94] p=0.8809 [2]
>=75 years	2.5 (6)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.9 (4)	0	--	--	Model not estimable
European Union	6.8 (6)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.7 (10)	3.2 (1)	1.71 (0.54) [0.92 ; 3.18]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.53 [0.07 ; 4.15] p=0.5420 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.2 (12)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	3.0 (8)	2.4 (1)	2.96 (1.05) [1.48 ; 5.94]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	1.23 [0.15 ; 9.95] p=0.8446 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:44

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
14.Musculoskeletal Events					
Overall Population	143.2 (1,167)	200.6 (110)	146.79 (13.27) [122.89 ; 175.34]	202.25 (30.88) [149.82 ; 273.02]	0.73 [0.51 ; 1.03] p=0.0716 [1]
Age Groups					
<75 years	148.8 (856)	204.7 (98)	155.41 (15.42) [127.86 ; 188.90]	205.67 (31.55) [152.10 ; 278.10]	0.76 [0.53 ; 1.08] p=0.1260 [1]
>=75 years	129.8 (311)	173.0 (12)	127.83 (26.41) [84.91 ; 192.45]	176.28 (92.33) [62.48 ; 497.38]	0.73 [0.24 ; 2.21] p=0.5693 [1]
Interaction p-value					p=0.9259
Geographic Regions					
North America	265.4 (372)	420.4 (67)	270.65 (42.15) [198.75 ; 368.55]	424.00 (87.70) [281.37 ; 638.94]	0.64 [0.38 ; 1.07] p=0.0858 [1]
European Union	229.8 (204)	100.0 (8)	212.95 (52.11) [130.60 ; 347.21]	102.20 (48.56) [39.56 ; 264.04]	2.08 [0.72 ; 6.06] p=0.1744 [1]
Rest of the World	100.9 (591)	113.3 (35)	99.39 (11.08) [79.82 ; 123.77]	113.76 (26.27) [72.22 ; 179.20]	0.87 [0.53 ; 1.45] p=0.5988 [1]
Interaction p-value					p=0.1363
Disease Volume Groups					
Low Volume	128.5 (700)	172.1 (23)	125.94 (14.75) [100.00 ; 158.62]	185.87 (60.58) [97.81 ; 353.21]	0.68 [0.34 ; 1.34] p=0.2622 [1]
High Volume	172.9 (467)	209.8 (87)	184.49 (25.99) [139.78 ; 243.52]	207.63 (34.73) [149.34 ; 288.67]	0.89 [0.58 ; 1.37] p=0.5896 [1]
Interaction p-value					p=0.5086

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:44

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
15.Severe Cutaneous Adverse Reactions					
Overall Population	0	5.5 (3)	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	4.2 (2)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0	14.4 (1)	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	12.5 (2)	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0	3.2 (1)	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0	7.5 (1)	--	--	Model not estimable
High Volume	0	4.8 (2)	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:44

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
17.Rash					
Overall Population	7.6 (62)	29.2 (16)	7.92 (1.96) [4.88 ; 12.87]	30.85 (11.86) [14.49 ; 65.68]	0.26 [0.10 ; 0.63] p=0.0031 [1]
Age Groups					
<75 years	8.3 (48)	33.4 (16)	9.29 (2.77) [5.17 ; 16.68]	35.47 (14.41) [15.95 ; 78.84]	0.26 [0.10 ; 0.70] p=0.0081 [1]
>=75 years	5.8 (14)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	7.8 (11)	37.6 (6)	7.37 (4.41) [2.25 ; 24.15]	42.12 (30.31) [10.11 ; 175.41]	0.17 [0.03 ; 1.12] p=0.0655 [1]
European Union	11.3 (10)	50.0 (4)	11.26 (3.56) [5.98 ; 21.17]	49.31 (24.65) [18.16 ; 133.88]	0.23 [0.07 ; 0.74] p=0.0151 [2]
Rest of the World	7.0 (41)	19.4 (6)	6.54 (1.82) [3.79 ; 11.30]	20.21 (10.89) [7.00 ; 58.37]	0.32 [0.10 ; 1.07] p=0.0640 [1]
Interaction p-value					p=0.6788
Disease Volume Groups					
Low Volume	7.2 (39)	29.9 (4)	8.53 (2.92) [4.35 ; 16.76]	35.29 (29.46) [6.81 ; 182.76]	0.24 [0.04 ; 1.43] p=0.1169 [1]
High Volume	8.5 (23)	28.9 (12)	7.33 (2.62) [3.63 ; 14.83]	29.38 (11.70) [13.41 ; 64.38]	0.25 [0.09 ; 0.72] p=0.0102 [1]
Interaction p-value					p=0.9914

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:42:45

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Any Adverse Event Of Special Interest					
Overall Population	410.8 (3,347)	547.2 (300)	428.72 (21.76) [388.02 ; 473.68]	550.73 (48.40) [463.39 ; 654.54]	0.78 [0.64 ; 0.95] p=0.0139 [1]
Age Groups					
<75 years	409.7 (2,357)	545.1 (261)	428.40 (26.18) [379.90 ; 483.10]	546.79 (51.58) [454.21 ; 658.24]	0.78 [0.63 ; 0.98] p=0.0306 [1]
>=75 years	413.3 (990)	562.1 (39)	429.13 (39.03) [358.39 ; 513.83]	579.98 (142.51) [356.51 ; 943.53]	0.74 [0.44 ; 1.24] p=0.2525 [1]
Interaction p-value					p=0.8436
Geographic Regions					
North America	638.5 (895)	803.2 (128)	667.24 (78.90) [527.80 ; 843.52]	807.67 (126.59) [591.95 ; 1102.01]	0.83 [0.56 ; 1.22] p=0.3328 [1]
European Union	513.7 (456)	412.6 (33)	505.96 (68.05) [386.75 ; 661.91]	414.88 (100.16) [256.14 ; 672.01]	1.22 [0.70 ; 2.12] p=0.4753 [1]
Rest of the World	340.7 (1,996)	450.0 (139)	347.56 (19.69) [310.89 ; 388.56]	453.06 (52.39) [360.85 ; 568.82]	0.77 [0.60 ; 0.99] p=0.0404 [1]
Interaction p-value					p=0.3160
Disease Volume Groups					
Low Volume	392.1 (2,136)	523.8 (70)	401.14 (25.95) [353.14 ; 455.66]	545.70 (99.00) [381.72 ; 780.12]	0.74 [0.50 ; 1.07] p=0.1114 [1]
High Volume	448.4 (1,211)	554.8 (230)	478.44 (38.99) [407.47 ; 561.77]	552.63 (54.45) [455.13 ; 671.02]	0.87 [0.67 ; 1.11] p=0.2607 [1]
Interaction p-value					p=0.4764

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:17

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
01.Convulsion Or Seizure					
Overall Population	0.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	2.1 (5)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0.4 (1)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:17

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
02.Hypertension					
Overall Population	30.1 (245)	12.8 (7)	30.54 (5.18) [21.88 ; 42.63]	13.06 (5.71) [5.53 ; 30.85]	2.34 [0.93 ; 5.88] p=0.0708 [1]
Age Groups					
<75 years	24.5 (141)	14.6 (7)	25.11 (4.93) [17.07 ; 36.94]	14.93 (6.53) [6.32 ; 35.27]	1.68 [0.66 ; 4.32] p=0.2785 [1]
>=75 years	43.4 (104)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	52.1 (73)	31.4 (5)	52.45 (20.63) [24.05 ; 114.37]	34.19 (21.39) [9.89 ; 118.19]	1.53 [0.35 ; 6.64] p=0.5638 [1]
European Union	52.9 (47)	25.0 (2)	52.91 (7.72) [39.53 ; 70.80]	24.65 (17.43) [6.00 ; 101.24]	2.15 [0.51 ; 9.08] p=0.2942 [2]
Rest of the World	21.3 (125)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p=0.7650
Disease Volume Groups					
Low Volume	32.3 (176)	15.0 (2)	32.29 (2.43) [27.83 ; 37.45]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	2.16 [0.53 ; 8.76] p=0.2803 [2]
High Volume	25.6 (69)	12.1 (5)	26.43 (7.77) [14.81 ; 47.17]	11.85 (6.11) [4.29 ; 32.71]	2.23 [0.69 ; 7.18] p=0.1777 [1]
Interaction p-value					p=0.9849

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:17

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
03.Neutrophil Count Decreased					
Overall Population	2.5 (20)	20.1 (11)	2.29 (0.67) [1.29 ; 4.05]	19.45 (7.56) [9.07 ; 41.74]	0.12 [0.05 ; 0.31] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	3.1 (18)	18.8 (9)	3.13 (0.74) [1.97 ; 4.97]	18.74 (6.25) [9.73 ; 36.10]	0.17 [0.07 ; 0.37] p<.0001 [2]
>=75 years	0.8 (2)	28.8 (2)	0.83 (0.59) [0.21 ; 3.38]	28.81 (20.37) [7.10 ; 116.87]	0.03 [0.00 ; 0.21] p=0.0006 [2]
Interaction p-value					p=0.1056
Geographic Regions					
North America	0	12.5 (2)	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.2 (19)	29.1 (9)	3.01 (0.92) [1.65 ; 5.48]	28.07 (12.42) [11.75 ; 67.04]	0.11 [0.04 ; 0.31] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.4 (13)	7.5 (1)	2.38 (0.66) [1.38 ; 4.12]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.32 [0.04 ; 2.46] p=0.2719 [2]
High Volume	2.6 (7)	24.1 (10)	2.44 (1.03) [1.07 ; 5.60]	23.73 (8.43) [11.79 ; 47.77]	0.10 [0.03 ; 0.30] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.3454

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:18

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
04.Cognitive And Memory Impairment					
Overall Population	26.6 (217)	10.9 (6)	32.33 (6.91) [21.25 ; 49.19]	10.73 (5.29) [4.07 ; 28.26]	3.01 [1.05 ; 8.66] p=0.0405 [1]
Age Groups					
<75 years	29.0 (167)	12.5 (6)	34.18 (9.15) [20.19 ; 57.87]	12.21 (6.28) [4.44 ; 33.59]	2.80 [0.89 ; 8.76] p=0.0768 [1]
>=75 years	20.9 (50)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	69.2 (97)	12.5 (2)	69.16 (7.02) [56.55 ; 84.58]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	5.51 [1.34 ; 22.73] p=0.0186 [2]
European Union	20.3 (18)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	17.4 (102)	12.9 (4)	21.29 (5.59) [12.70 ; 35.69]	12.73 (7.81) [3.81 ; 42.55]	1.67 [0.45 ; 6.21] p=0.4416 [1]
Interaction p-value					p=0.1085
Disease Volume Groups					
Low Volume	27.2 (148)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	25.6 (69)	14.5 (6)	32.56 (12.43) [15.34 ; 69.08]	14.12 (7.52) [4.95 ; 40.32]	2.30 [0.63 ; 8.38] p=0.2039 [1]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:18

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
05.Ischemic Heart Disease					
Overall Population	2.7 (22)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	2.1 (12)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	4.2 (10)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	2.1 (3)	0	--	--	Model not estimable
European Union	5.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.4 (14)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.7 (9)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	4.8 (13)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:18

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
06.Other Selected Cardiovascular Events					
Overall Population	1.5 (12)	1.8 (1)	1.47 (0.42) [0.83 ; 2.60]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	0.81 [0.10 ; 6.25] p=0.8387 [2]
Age Groups					
<75 years	0.5 (3)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	3.8 (9)	14.4 (1)	3.75 (1.25) [1.94 ; 7.27]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.26 [0.03 ; 2.10] p=0.2046 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	4.3 (6)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.0 (6)	3.2 (1)	1.02 (0.42) [0.46 ; 2.29]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.32 [0.04 ; 2.65] p=0.2875 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.7 (9)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.1 (3)	2.4 (1)	1.11 (0.64) [0.36 ; 3.46]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.46 [0.05 ; 4.49] p=0.5040 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:18

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
08.Fatigue					
Overall Population	180.2 (1,468)	257.2 (141)	185.67 (11.05) [165.18 ; 208.70]	258.14 (28.86) [207.22 ; 321.57]	0.72 [0.56 ; 0.92] p=0.0096 [1]
Age Groups					
<75 years	178.5 (1,027)	250.6 (120)	183.95 (13.10) [159.91 ; 211.61]	250.76 (30.16) [197.94 ; 317.68]	0.73 [0.56 ; 0.97] p=0.0273 [1]
>=75 years	184.1 (441)	302.7 (21)	189.64 (20.53) [153.05 ; 234.98]	310.94 (94.58) [170.23 ; 567.94]	0.61 [0.32 ; 1.16] p=0.1283 [1]
Interaction p-value					p=0.5992
Geographic Regions					
North America	212.6 (298)	276.1 (44)	228.01 (32.36) [172.08 ; 302.11]	274.78 (57.60) [181.35 ; 416.36]	0.83 [0.50 ; 1.37] p=0.4627 [1]
European Union	178.0 (158)	237.6 (19)	172.41 (28.36) [124.13 ; 239.48]	237.85 (70.42) [131.65 ; 429.72]	0.72 [0.37 ; 1.43] p=0.3457 [1]
Rest of the World	172.7 (1,012)	252.5 (78)	176.86 (12.52) [153.87 ; 203.29]	254.58 (37.69) [190.24 ; 340.70]	0.69 [0.50 ; 0.96] p=0.0272 [1]
Interaction p-value					p=0.8414
Disease Volume Groups					
Low Volume	174.9 (953)	284.4 (38)	176.83 (13.58) [152.01 ; 205.72]	287.48 (64.43) [184.88 ; 447.04]	0.62 [0.39 ; 0.98] p=0.0413 [1]
High Volume	190.7 (515)	248.4 (103)	201.67 (18.98) [167.55 ; 242.75]	248.56 (31.30) [193.94 ; 318.55]	0.81 [0.60 ; 1.11] p=0.1849 [1]
Interaction p-value					p=0.3237

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:18

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
09.Second Primary Malignancies					
Overall Population	1.1 (9)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	1.0 (6)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	1.3 (3)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	0	--	--	Model not estimable
European Union	4.5 (4)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.5 (3)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.9 (5)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.5 (4)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:18

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
10.Fall					
Overall Population	8.0 (65)	1.8 (1)	7.97 (0.99) [6.25 ; 10.17]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	4.38 [0.61 ; 31.74] p=0.1432 [2]
Age Groups					
<75 years	7.8 (45)	2.1 (1)	7.82 (1.17) [5.83 ; 10.48]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	3.75 [0.51 ; 27.42] p=0.1916 [2]
>=75 years	8.3 (20)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	13.6 (19)	6.3 (1)	13.55 (3.11) [8.60 ; 21.35]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	2.16 [0.28 ; 16.51] p=0.4545 [2]
European Union	2.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	7.5 (44)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	7.5 (41)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	8.9 (24)	2.4 (1)	8.88 (1.81) [5.94 ; 13.28]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	3.69 [0.49 ; 27.59] p=0.2017 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:19

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
11.Fracture					
Overall Population	3.9 (32)	3.6 (2)	3.92 (0.69) [2.77 ; 5.55]	3.64 (2.57) [0.91 ; 14.60]	1.08 [0.26 ; 4.52] p=0.9173 [2]
Age Groups					
<75 years	2.8 (16)	2.1 (1)	2.78 (0.69) [1.70 ; 4.54]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	1.33 [0.18 ; 10.14] p=0.7795 [2]
>=75 years	6.7 (16)	14.4 (1)	6.67 (1.67) [4.07 ; 10.95]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.46 [0.06 ; 3.57] p=0.4570 [2]
Interaction p-value					p=0.4683
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	6.3 (1)	1.43 (1.01) [0.35 ; 5.79]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.23 [0.02 ; 2.58] p=0.2293 [2]
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.9 (29)	3.2 (1)	4.95 (0.92) [3.43 ; 7.13]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	1.53 [0.21 ; 11.31] p=0.6767 [2]
Interaction p-value					p=0.2320
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.9 (21)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	4.1 (11)	4.8 (2)	4.07 (1.23) [2.25 ; 7.37]	4.81 (3.40) [1.19 ; 19.36]	0.85 [0.19 ; 3.85] p=0.8287 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:19

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 12 of 16.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
12.Loss Of Consciousness					
Overall Population	1.5 (12)	5.5 (3)	1.47 (0.42) [0.83 ; 2.60]	5.46 (3.15) [1.76 ; 16.97]	0.27 [0.08 ; 0.96] p=0.0429 [2]
Age Groups					
<75 years	1.7 (10)	4.2 (2)	1.74 (0.55) [0.93 ; 3.24]	4.16 (2.94) [1.04 ; 16.73]	0.42 [0.09 ; 1.91] p=0.2598 [2]
>=75 years	0.8 (2)	14.4 (1)	0.83 (0.59) [0.21 ; 3.38]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.06 [0.01 ; 0.66] p=0.0217 [2]
Interaction p-value					p=0.1737
Geographic Regions					
North America	6.4 (9)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.5 (3)	9.7 (3)	0.51 (0.30) [0.16 ; 1.59]	9.71 (5.60) [3.12 ; 30.23]	0.05 [0.01 ; 0.26] p=0.0004 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.0 (11)	15.0 (2)	2.02 (0.61) [1.11 ; 3.65]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.13 [0.03 ; 0.61] p=0.0097 [2]
High Volume	0.4 (1)	2.4 (1)	0.37 (0.37) [0.05 ; 2.65]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.15 [0.01 ; 2.50] p=0.1871 [2]
Interaction p-value					p=0.9348

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:19

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 13 of 16.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
13.Thrombocytopenia					
Overall Population	2.5 (20)	1.8 (1)	2.45 (0.55) [1.58 ; 3.81]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	1.35 [0.18 ; 10.10] p=0.7707 [2]
Age Groups					
<75 years	2.4 (14)	2.1 (1)	2.43 (0.65) [1.44 ; 4.11]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	1.17 [0.15 ; 8.94] p=0.8809 [2]
>=75 years	2.5 (6)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.9 (4)	0	--	--	Model not estimable
European Union	6.8 (6)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.7 (10)	3.2 (1)	1.71 (0.54) [0.92 ; 3.18]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.53 [0.07 ; 4.15] p=0.5420 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.2 (12)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	3.0 (8)	2.4 (1)	2.96 (1.05) [1.48 ; 5.94]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	1.23 [0.15 ; 9.95] p=0.8446 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:19

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
14.Musculoskeletal Events					
Overall Population	142.1 (1,158)	197.0 (108)	145.06 (13.22) [121.27 ; 173.52]	197.69 (30.45) [146.07 ; 267.55]	0.73 [0.52 ; 1.04] p=0.0844 [1]
Age Groups					
<75 years	147.8 (850)	200.5 (96)	153.41 (15.38) [125.96 ; 186.85]	200.58 (31.11) [147.85 ; 272.11]	0.76 [0.53 ; 1.10] p=0.1475 [1]
>=75 years	128.6 (308)	173.0 (12)	126.80 (26.20) [84.22 ; 190.92]	176.28 (92.30) [62.50 ; 497.20]	0.72 [0.24 ; 2.19] p=0.5595 [1]
Interaction p-value					p=0.8950
Geographic Regions					
North America	264.0 (370)	407.9 (65)	267.53 (41.53) [196.65 ; 363.95]	407.88 (84.58) [270.38 ; 615.30]	0.66 [0.39 ; 1.10] p=0.1065 [1]
European Union	229.8 (204)	100.0 (8)	212.95 (52.11) [130.60 ; 347.21]	102.20 (48.56) [39.56 ; 264.04]	2.08 [0.72 ; 6.06] p=0.1744 [1]
Rest of the World	99.7 (584)	113.3 (35)	97.74 (11.08) [78.19 ; 122.18]	113.78 (26.52) [71.93 ; 179.99]	0.86 [0.52 ; 1.43] p=0.5580 [1]
Interaction p-value					p=0.1531
Disease Volume Groups					
Low Volume	127.6 (695)	164.6 (22)	124.57 (14.63) [98.83 ; 157.00]	173.99 (57.25) [90.99 ; 332.69]	0.72 [0.36 ; 1.43] p=0.3399 [1]
High Volume	171.4 (463)	207.4 (86)	182.18 (26.03) [137.48 ; 241.41]	205.35 (34.75) [147.14 ; 286.59]	0.89 [0.57 ; 1.37] p=0.5893 [1]
Interaction p-value					p=0.6041

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:19

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
15.Severe Cutaneous Adverse Reactions					
Overall Population	0	5.5 (3)	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	4.2 (2)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0	14.4 (1)	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	12.5 (2)	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0	3.2 (1)	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0	7.5 (1)	--	--	Model not estimable
High Volume	0	4.8 (2)	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:20

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
17.Rash					
Overall Population	7.6 (62)	29.2 (16)	7.92 (1.96) [4.88 ; 12.87]	30.85 (11.86) [14.49 ; 65.68]	0.26 [0.10 ; 0.63] p=0.0031 [1]
Age Groups					
<75 years	8.3 (48)	33.4 (16)	9.29 (2.77) [5.17 ; 16.68]	35.47 (14.41) [15.95 ; 78.84]	0.26 [0.10 ; 0.70] p=0.0081 [1]
>=75 years	5.8 (14)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	7.8 (11)	37.6 (6)	7.37 (4.41) [2.25 ; 24.15]	42.12 (30.31) [10.11 ; 175.41]	0.17 [0.03 ; 1.12] p=0.0655 [1]
European Union	11.3 (10)	50.0 (4)	11.26 (3.56) [5.98 ; 21.17]	49.31 (24.65) [18.16 ; 133.88]	0.23 [0.07 ; 0.74] p=0.0151 [2]
Rest of the World	7.0 (41)	19.4 (6)	6.54 (1.82) [3.79 ; 11.30]	20.21 (10.89) [7.00 ; 58.37]	0.32 [0.10 ; 1.07] p=0.0640 [1]
Interaction p-value					p=0.6788
Disease Volume Groups					
Low Volume	7.2 (39)	29.9 (4)	8.53 (2.92) [4.35 ; 16.76]	35.29 (29.46) [6.81 ; 182.76]	0.24 [0.04 ; 1.43] p=0.1169 [1]
High Volume	8.5 (23)	28.9 (12)	7.33 (2.62) [3.63 ; 14.83]	29.38 (11.70) [13.41 ; 64.38]	0.25 [0.09 ; 0.72] p=0.0102 [1]
Interaction p-value					p=0.9914

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:20

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Any Adverse Event Of Special Interest					
Overall Population	17.6 (143)	91.2 (50)	19.26 (2.53) [14.89 ; 24.93]	96.41 (18.78) [65.74 ; 141.38]	0.20 [0.13 ; 0.32] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	15.3 (88)	91.9 (44)	16.78 (2.80) [12.09 ; 23.30]	98.74 (21.16) [64.79 ; 150.48]	0.17 [0.10 ; 0.29] p<.0001 [1]
>=75 years	23.0 (55)	86.5 (6)	24.74 (4.99) [16.59 ; 36.89]	85.17 (43.62) [30.89 ; 234.84]	0.29 [0.10 ; 0.86] p=0.0266 [1]
Interaction p-value					p=0.3843
Geographic Regions					
North America	20.7 (29)	119.2 (19)	23.08 (6.35) [13.37 ; 39.84]	129.61 (41.29) [68.92 ; 243.74]	0.18 [0.08 ; 0.41] p<.0001 [1]
European Union	30.4 (27)	112.5 (9)	33.79 (14.64) [14.22 ; 80.31]	107.54 (60.62) [34.87 ; 331.62]	0.31 [0.08 ; 1.30] p=0.1087 [1]
Rest of the World	14.8 (87)	71.2 (22)	16.01 (2.47) [11.81 ; 21.70]	75.17 (20.13) [44.39 ; 127.32]	0.21 [0.12 ; 0.39] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.8087
Disease Volume Groups					
Low Volume	18.2 (99)	134.7 (18)	20.70 (3.74) [14.50 ; 29.55]	160.03 (64.14) [72.66 ; 352.44]	0.13 [0.05 ; 0.31] p<.0001 [1]
High Volume	16.3 (44)	77.2 (32)	16.91 (3.14) [11.73 ; 24.38]	77.87 (15.67) [52.38 ; 115.76]	0.22 [0.13 ; 0.37] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.2877

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
01.Convulsion Or Seizure					
Overall Population	0.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.4 (1)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
02.Hypertension					
Overall Population	7.4 (60)	7.3 (4)	8.15 (2.45) [4.52 ; 14.70]	7.59 (4.70) [2.25 ; 25.63]	1.07 [0.28 ; 4.15] p=0.9170 [1]
Age Groups					
<75 years	7.0 (40)	8.4 (4)	6.95 (2.80) [3.14 ; 15.36]	8.84 (6.01) [2.32 ; 33.69]	0.79 [0.17 ; 3.72] p=0.7606 [1]
>=75 years	8.3 (20)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	7.8 (11)	25.1 (4)	10.26 (7.47) [2.42 ; 43.44]	28.10 (24.32) [5.05 ; 156.30]	0.37 [0.04 ; 3.41] p=0.3736 [1]
European Union	23.7 (21)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.8 (28)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	8.8 (48)	7.5 (1)	8.81 (1.27) [6.63 ; 11.70]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	1.18 [0.16 ; 8.62] p=0.8717 [2]
High Volume	4.4 (12)	7.2 (3)	4.65 (2.65) [1.51 ; 14.32]	7.00 (5.07) [1.68 ; 29.15]	0.66 [0.11 ; 4.09] p=0.6584 [1]
Interaction p-value					p=0.5890

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
03.Neutrophil Count Decreased					
Overall Population	0.2 (2)	73.0 (40)	0.25 (0.17) [0.06 ; 0.98]	72.77 (11.51) [53.33 ; 99.28]	0.00 [0.00 ; 0.01] p<.0001 [2]
Age Groups					
<75 years	0.2 (1)	71.0 (34)	0.17 (0.17) [0.02 ; 1.24]	70.79 (12.14) [50.53 ; 99.19]	0.00 [0.00 ; 0.02] p<.0001 [2]
>=75 years	0.4 (1)	86.5 (6)	0.42 (0.42) [0.06 ; 3.02]	86.42 (35.28) [38.50 ; 193.99]	0.00 [0.00 ; 0.04] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.6482
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	75.3 (12)	0.71 (0.71) [0.10 ; 5.18]	75.24 (21.72) [42.45 ; 133.36]	0.01 [0.00 ; 0.07] p<.0001 [2]
European Union	0	100.0 (8)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.2 (1)	64.7 (20)	0.17 (0.17) [0.02 ; 1.22]	64.70 (14.47) [41.67 ; 100.47]	0.00 [0.00 ; 0.02] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.3816
Disease Volume Groups					
Low Volume	0	112.2 (15)	--	--	Model not estimable
High Volume	0.7 (2)	60.3 (25)	0.74 (0.52) [0.18 ; 2.98]	60.10 (12.02) [40.53 ; 89.13]	0.01 [0.00 ; 0.05] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
05.Ischemic Heart Disease					
Overall Population	1.7 (14)	1.8 (1)	1.72 (0.46) [1.02 ; 2.90]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	0.94 [0.12 ; 7.21] p=0.9555 [2]
Age Groups					
<75 years	2.1 (12)	2.1 (1)	2.08 (0.60) [1.18 ; 3.68]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	1.00 [0.13 ; 7.75] p=0.9992 [2]
>=75 years	0.8 (2)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.0 (12)	3.2 (1)	2.05 (0.59) [1.16 ; 3.61]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.63 [0.08 ; 4.91] p=0.6604 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.3 (7)	7.5 (1)	1.28 (0.49) [0.61 ; 2.70]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.17 [0.02 ; 1.41] p=0.1006 [2]
High Volume	2.6 (7)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
06.Other Selected Cardiovascular Events					
Overall Population	0.5 (4)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	1.3 (3)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.4 (2)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0.7 (2)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
08.Fatigue					
Overall Population	2.9 (24)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	1.7 (10)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	5.8 (14)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
European Union	4.5 (4)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.6 (15)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.6 (14)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	3.7 (10)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:58

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
09.Second Primary Malignancies					
Overall Population	0.4 (3)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.8 (2)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.5 (3)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0.7 (2)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:58

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
10.Fall					
Overall Population	0.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.4 (1)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.9 (5)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.9 (5)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:58

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
11.Fracture					
Overall Population	1.0 (8)	1.8 (1)	0.98 (0.35) [0.49 ; 1.97]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	0.54 [0.07 ; 4.33] p=0.5608 [2]
Age Groups					
<75 years	0.7 (4)	2.1 (1)	0.69 (0.35) [0.26 ; 1.86]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	0.33 [0.04 ; 3.01] p=0.3270 [2]
>=75 years	1.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	6.3 (1)	0.71 (0.71) [0.10 ; 5.18]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.11 [0.01 ; 1.88] p=0.1272 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.2 (7)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.1 (6)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0.7 (2)	2.4 (1)	0.74 (0.52) [0.18 ; 2.98]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.31 [0.03 ; 3.44] p=0.3371 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:58

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
12.Loss Of Consciousness					
Overall Population	1.6 (13)	3.6 (2)	1.59 (0.44) [0.92 ; 2.75]	3.64 (2.57) [0.91 ; 14.60]	0.44 [0.10 ; 1.95] p=0.2779 [2]
Age Groups					
<75 years	1.6 (9)	4.2 (2)	1.56 (0.52) [0.81 ; 3.01]	4.16 (2.94) [1.04 ; 16.73]	0.38 [0.08 ; 1.75] p=0.2110 [2]
>=75 years	1.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	12.5 (1)	1.13 (1.13) [0.15 ; 8.30]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	0.09 [0.01 ; 1.54] p=0.0954 [2]
Rest of the World	1.2 (7)	3.2 (1)	1.19 (0.45) [0.57 ; 2.51]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.37 [0.05 ; 3.02] p=0.3519 [2]
Interaction p-value					p=0.4313
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.8 (10)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.1 (3)	4.8 (2)	1.11 (0.64) [0.36 ; 3.46]	4.81 (3.40) [1.19 ; 19.36]	0.23 [0.04 ; 1.39] p=0.1097 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:58

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
14.Musculoskeletal Events					
Overall Population	1.1 (9)	3.6 (2)	1.10 (0.37) [0.57 ; 2.12]	3.64 (2.57) [0.91 ; 14.60]	0.30 [0.07 ; 1.41] p=0.1277 [2]
Age Groups					
<75 years	1.0 (6)	4.2 (2)	1.04 (0.43) [0.47 ; 2.33]	4.16 (2.94) [1.04 ; 16.73]	0.25 [0.05 ; 1.25] p=0.0907 [2]
>=75 years	1.3 (3)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	12.5 (2)	1.43 (1.01) [0.35 ; 5.79]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	0.11 [0.02 ; 0.83] p=0.0319 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.2 (7)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.9 (5)	7.5 (1)	0.92 (0.41) [0.38 ; 2.21]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.12 [0.01 ; 1.06] p=0.0566 [2]
High Volume	1.5 (4)	2.4 (1)	1.48 (0.74) [0.55 ; 3.96]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.62 [0.07 ; 5.57] p=0.6649 [2]
Interaction p-value					p=0.3032

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:43:59

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Any Adverse Event Of Special Interest					
Overall Population	7.0 (57)	60.2 (33)	7.61 (1.26) [5.49 ; 10.54]	63.29 (13.64) [41.45 ; 96.65]	0.12 [0.07 ; 0.20] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	5.2 (30)	54.3 (26)	5.60 (1.22) [3.65 ; 8.58]	57.54 (13.70) [36.03 ; 91.90]	0.10 [0.05 ; 0.18] p<.0001 [1]
>=75 years	11.3 (27)	100.9 (7)	12.14 (3.01) [7.44 ; 19.83]	101.44 (49.20) [38.81 ; 265.09]	0.12 [0.04 ; 0.35] p=0.0002 [1]
Interaction p-value					p=0.7303
Geographic Regions					
North America	5.7 (8)	56.5 (9)	5.70 (2.02) [2.83 ; 11.50]	56.43 (18.81) [29.14 ; 109.28]	0.10 [0.04 ; 0.26] p<.0001 [2]
European Union	2.3 (2)	87.5 (7)	2.25 (1.59) [0.55 ; 9.25]	86.29 (32.61) [40.55 ; 183.60]	0.03 [0.01 ; 0.13] p<.0001 [2]
Rest of the World	8.0 (47)	55.0 (17)	9.00 (1.80) [6.07 ; 13.35]	58.98 (18.23) [32.11 ; 108.34]	0.15 [0.07 ; 0.31] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.1240
Disease Volume Groups					
Low Volume	6.4 (35)	67.3 (9)	7.09 (1.63) [4.51 ; 11.15]	77.69 (36.29) [30.95 ; 194.99]	0.09 [0.03 ; 0.25] p<.0001 [1]
High Volume	8.1 (22)	57.9 (24)	8.70 (2.16) [5.34 ; 14.17]	58.97 (13.55) [37.51 ; 92.72]	0.15 [0.08 ; 0.29] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.3948

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:44:35

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
01.Convulsion Or Seizure					
Overall Population	0.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	2.1 (5)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0.4 (1)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:44:35

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
02.Hypertension					
Overall Population	0.4 (3)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	1.3 (3)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.1 (3)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:44:35

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
03.Neutrophil Count Decreased					
Overall Population	0	54.7 (30)	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	50.1 (24)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0	86.5 (6)	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	50.2 (8)	--	--	Model not estimable
European Union	0	87.5 (7)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0	48.6 (15)	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0	59.9 (8)	--	--	Model not estimable
High Volume	0	53.1 (22)	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:44:35

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
05.Ischemic Heart Disease					
Overall Population	1.7 (14)	1.8 (1)	1.72 (0.46) [1.02 ; 2.90]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	0.94 [0.12 ; 7.21] p=0.9555 [2]
Age Groups					
<75 years	2.1 (12)	2.1 (1)	2.08 (0.60) [1.18 ; 3.68]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	1.00 [0.13 ; 7.75] p=0.9992 [2]
>=75 years	0.8 (2)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.0 (12)	3.2 (1)	2.05 (0.59) [1.16 ; 3.61]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.63 [0.08 ; 4.91] p=0.6604 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.1 (6)	7.5 (1)	1.10 (0.45) [0.49 ; 2.46]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.15 [0.02 ; 1.24] p=0.0773 [2]
High Volume	3.0 (8)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:44:35

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
06.Other Selected Cardiovascular Events					
Overall Population	1.0 (8)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0.5 (3)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	2.1 (5)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	2.1 (3)	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.1 (6)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0.7 (2)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:44:36

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
09.Second Primary Malignancies					
Overall Population	0.5 (4)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.8 (2)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.5 (3)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.1 (3)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:44:36

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
10.Fall					
Overall Population	0.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.4 (1)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.9 (5)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.9 (5)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:44:36

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
11.Fracture					
Overall Population	1.4 (11)	1.8 (1)	1.35 (0.41) [0.75 ; 2.44]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	0.74 [0.10 ; 5.77] p=0.7748 [2]
Age Groups					
<75 years	0.7 (4)	2.1 (1)	0.69 (0.35) [0.26 ; 1.86]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	0.33 [0.04 ; 3.01] p=0.3270 [2]
>=75 years	2.9 (7)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	6.3 (1)	0.71 (0.71) [0.10 ; 5.18]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.11 [0.01 ; 1.88] p=0.1272 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.7 (10)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.5 (8)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.1 (3)	2.4 (1)	1.11 (0.64) [0.36 ; 3.46]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.46 [0.05 ; 4.49] p=0.5040 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:44:36

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
12.Loss Of Consciousness					
Overall Population	0.4 (3)	1.8 (1)	0.37 (0.21) [0.12 ; 1.14]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	0.20 [0.02 ; 1.96] p=0.1670 [2]
Age Groups					
<75 years	0.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.4 (1)	14.4 (1)	0.42 (0.42) [0.06 ; 3.02]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.03 [0.00 ; 0.48] p=0.0136 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.5 (3)	3.2 (1)	0.51 (0.30) [0.16 ; 1.59]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.16 [0.02 ; 1.53] p=0.1113 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.6 (3)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0	2.4 (1)	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:44:36

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE)		Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI]		
	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
14.Musculoskeletal Events					
Overall Population	0.5 (4)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0.5 (3)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.4 (1)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0.4 (2)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0.7 (2)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:44:36

Anhang 4-Z: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET

TABLE 7.2: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Non-severe (NCI-CTCAE<3): Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 1 of 104.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events					
Overall Population	1467.7 (11,959)	2218.1 (1,216)	1585.60 (75.28) [1444.37 ; 1740.65]	2266.18 (161.89) [1969.39 ; 2607.70]	0.70 [0.59 ; 0.83] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	1494.3 (8,596)	2176.0 (1,042)	1609.86 (91.10) [1440.32 ; 1799.36]	2232.20 (169.67) [1922.26 ; 2592.10]	0.72 [0.60 ; 0.87] p=0.0006 [1]
>=75 years	1403.9 (3,363)	2508.0 (174)	1531.29 (133.88) [1287.84 ; 1820.77]	2517.79 (516.73) [1676.88 ; 3780.39]	0.61 [0.39 ; 0.95] p=0.0277 [1]
Interaction p-value					p=0.4747
Geographic Regions					
North America	2793.9 (3,916)	3262.8 (520)	2952.88 (322.31) [2378.29 ; 3666.30]	3353.35 (442.92) [2580.78 ; 4357.18]	0.88 [0.63 ; 1.24] p=0.4596 [1]
European Union	1982.5 (1,760)	1875.6 (150)	1935.67 (239.70) [1511.44 ; 2478.97]	1899.24 (351.58) [1312.12 ; 2749.07]	1.02 [0.65 ; 1.59] p=0.9323 [1]
Rest of the World	1072.4 (6,283)	1767.7 (546)	1120.55 (54.47) [1018.33 ; 1233.03]	1794.79 (149.52) [1523.42 ; 2114.51]	0.62 [0.52 ; 0.75] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0441
Disease Volume Groups					
Low Volume	1412.7 (7,696)	2140.2 (286)	1502.38 (90.15) [1334.88 ; 1690.89]	2362.64 (343.63) [1774.06 ; 3146.49]	0.64 [0.47 ; 0.87] p=0.0044 [1]
High Volume	1578.6 (4,263)	2243.2 (930)	1731.35 (134.12) [1486.28 ; 2016.82]	2237.17 (181.71) [1906.35 ; 2625.41]	0.77 [0.62 ; 0.97] p=0.0233 [1]
Interaction p-value					p=0.3090

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:40:27

TABLE 7.2: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Non-severe (NCI-CTCAE<3): Overall and with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 2 of 104.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events excluding Progression Events					
Overall Population	1459.6 (11,893)	2214.4 (1,214)	1576.45 (74.84) [1436.04 ; 1730.59]	2264.03 (161.82) [1967.38 ; 2605.41]	0.70 [0.59 ; 0.82] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	1487.1 (8,555)	2171.9 (1,040)	1603.54 (90.77) [1434.60 ; 1792.37]	2228.19 (169.42) [1918.71 ; 2587.58]	0.72 [0.60 ; 0.87] p=0.0006 [1]
>=75 years	1393.5 (3,338)	2508.0 (174)	1515.63 (132.31) [1274.99 ; 1801.68]	2517.78 (515.99) [1677.84 ; 3778.21]	0.60 [0.39 ; 0.94] p=0.0245 [1]
Interaction p-value					p=0.4541
Geographic Regions					
North America	2790.4 (3,911)	3262.8 (520)	2940.59 (320.60) [2368.98 ; 3650.13]	3353.32 (442.50) [2581.39 ; 4356.08]	0.88 [0.62 ; 1.23] p=0.4446 [1]
European Union	1962.3 (1,742)	1875.6 (150)	1921.92 (237.40) [1501.64 ; 2459.81]	1899.16 (350.65) [1313.33 ; 2746.32]	1.01 [0.65 ; 1.58] p=0.9574 [1]
Rest of the World	1065.1 (6,240)	1761.2 (544)	1112.95 (54.10) [1011.44 ; 1224.66]	1788.50 (149.03) [1518.01 ; 2107.17]	0.62 [0.51 ; 0.75] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0454
Disease Volume Groups					
Low Volume	1403.9 (7,648)	2140.2 (286)	1494.23 (89.74) [1327.50 ; 1681.88]	2362.72 (343.84) [1773.83 ; 3147.13]	0.63 [0.46 ; 0.86] p=0.0039 [1]
High Volume	1571.9 (4,245)	2238.3 (928)	1720.40 (133.11) [1477.16 ; 2003.70]	2232.50 (181.17) [1902.64 ; 2619.56]	0.77 [0.62 ; 0.96] p=0.0210 [1]
Interaction p-value					p=0.3060

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:40:27

Anhang 4-AA: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 1 of 20.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events					
Overall Population	48.4 (394)	164.2 (90)	57.43 (5.42) [47.71 ; 69.13]	176.16 (26.23) [131.47 ; 236.03]	0.33 [0.23 ; 0.46] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	46.4 (267)	158.7 (76)	57.73 (7.30) [45.02 ; 74.03]	174.97 (30.26) [124.52 ; 245.86]	0.33 [0.22 ; 0.50] p<.0001 [1]
>=75 years	53.0 (127)	201.8 (14)	56.97 (7.08) [44.54 ; 72.86]	202.80 (65.17) [107.32 ; 383.24]	0.28 [0.14 ; 0.56] p=0.0003 [1]
Interaction p-value					p=0.8633
Geographic Regions					
North America	72.8 (102)	232.2 (37)	88.35 (19.06) [57.60 ; 135.51]	268.83 (72.39) [157.62 ; 458.51]	0.33 [0.17 ; 0.65] p=0.0016 [1]
European Union	68.7 (61)	150.1 (12)	78.37 (17.86) [49.70 ; 123.56]	144.99 (53.07) [69.79 ; 301.24]	0.54 [0.23 ; 1.28] p=0.1589 [1]
Rest of the World	39.4 (231)	132.7 (41)	45.00 (5.05) [36.09 ; 56.12]	140.68 (28.65) [94.23 ; 210.03]	0.32 [0.20 ; 0.50] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.5356
Disease Volume Groups					
Low Volume	49.2 (268)	224.5 (30)	59.43 (7.61) [46.19 ; 76.48]	258.92 (77.83) [143.22 ; 468.10]	0.23 [0.12 ; 0.44] p<.0001 [1]
High Volume	46.7 (126)	144.7 (60)	54.17 (7.56) [41.14 ; 71.31]	149.66 (24.09) [108.99 ; 205.50]	0.36 [0.24 ; 0.55] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.1998

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:23

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 2 of 20.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events excluding Progression Events					
Overall Population	47.9 (390)	164.2 (90)	56.91 (5.43) [47.17 ; 68.65]	176.44 (26.46) [131.41 ; 236.91]	0.32 [0.23 ; 0.46] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	46.2 (266)	158.7 (76)	57.36 (7.28) [44.69 ; 73.62]	175.07 (30.37) [124.47 ; 246.24]	0.33 [0.22 ; 0.50] p<.0001 [1]
>=75 years	51.8 (124)	201.8 (14)	55.91 (7.14) [43.41 ; 72.01]	202.88 (66.07) [106.45 ; 386.68]	0.28 [0.14 ; 0.55] p=0.0003 [1]
Interaction p-value					p=0.8416
Geographic Regions					
North America	72.8 (102)	232.2 (37)	88.35 (19.06) [57.60 ; 135.51]	268.83 (72.39) [157.62 ; 458.51]	0.33 [0.17 ; 0.65] p=0.0016 [1]
European Union	67.6 (60)	150.1 (12)	76.89 (17.41) [48.91 ; 120.88]	145.05 (52.79) [70.11 ; 300.10]	0.53 [0.22 ; 1.25] p=0.1440 [1]
Rest of the World	38.9 (228)	132.7 (41)	44.48 (5.09) [35.51 ; 55.71]	141.02 (29.06) [94.01 ; 211.53]	0.32 [0.20 ; 0.50] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.5404
Disease Volume Groups					
Low Volume	48.8 (266)	224.5 (30)	59.12 (7.62) [45.86 ; 76.22]	259.23 (78.30) [142.98 ; 470.01]	0.23 [0.12 ; 0.43] p<.0001 [1]
High Volume	45.9 (124)	144.7 (60)	53.32 (7.57) [40.31 ; 70.54]	149.89 (24.35) [108.83 ; 206.43]	0.36 [0.23 ; 0.54] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.2158

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:24

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Vascular Disorders					
Overall Population	9.6 (78)	9.1 (5)	10.67 (2.58) [6.64 ; 17.15]	9.64 (5.14) [3.38 ; 27.51]	1.11 [0.35 ; 3.50] p=0.8624 [1]
Age Groups					
<75 years	9.0 (52)	10.4 (5)	9.80 (3.36) [4.99 ; 19.23]	11.41 (6.78) [3.55 ; 36.70]	0.86 [0.22 ; 3.31] p=0.8244 [1]
>=75 years	10.9 (26)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	12.1 (17)	31.4 (5)	15.35 (9.76) [4.35 ; 54.17]	37.46 (29.54) [7.84 ; 178.87]	0.41 [0.06 ; 3.04] p=0.3796 [1]
European Union	30.4 (27)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	5.8 (34)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	11.0 (60)	15.0 (2)	11.01 (1.42) [8.53 ; 14.19]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.74 [0.18 ; 3.03] p=0.6701 [2]
High Volume	6.7 (18)	7.2 (3)	6.64 (2.46) [3.21 ; 13.76]	7.12 (4.51) [2.04 ; 24.78]	0.93 [0.22 ; 3.96] p=0.9252 [1]
Interaction p-value					p=0.8115

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:24

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hypertension					
Overall Population	7.4 (60)	7.3 (4)	8.15 (2.45) [4.52 ; 14.70]	7.59 (4.70) [2.25 ; 25.63]	1.07 [0.28 ; 4.15] p=0.9170 [1]
Age Groups					
<75 years	7.0 (40)	8.4 (4)	6.95 (2.80) [3.14 ; 15.36]	8.84 (6.01) [2.32 ; 33.69]	0.79 [0.17 ; 3.72] p=0.7606 [1]
>=75 years	8.3 (20)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	7.8 (11)	25.1 (4)	10.26 (7.47) [2.42 ; 43.44]	28.10 (24.32) [5.05 ; 156.30]	0.37 [0.04 ; 3.41] p=0.3736 [1]
European Union	23.7 (21)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.8 (28)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	8.8 (48)	7.5 (1)	8.81 (1.27) [6.63 ; 11.70]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	1.18 [0.16 ; 8.62] p=0.8717 [2]
High Volume	4.4 (12)	7.2 (3)	4.65 (2.65) [1.51 ; 14.32]	7.00 (5.07) [1.68 ; 29.15]	0.66 [0.11 ; 4.09] p=0.6584 [1]
Interaction p-value					p=0.5890

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:24

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Infections And Infestations					
Overall Population	2.9 (24)	20.1 (11)	2.94 (0.60) [1.97 ; 4.40]	20.01 (6.03) [11.07 ; 36.19]	0.15 [0.07 ; 0.30] p<.0001 [2]
Age Groups					
<75 years	3.0 (17)	18.8 (9)	2.95 (0.72) [1.83 ; 4.76]	18.74 (6.25) [9.73 ; 36.10]	0.16 [0.07 ; 0.35] p<.0001 [2]
>=75 years	2.9 (7)	28.8 (2)	2.92 (1.10) [1.38 ; 6.17]	28.81 (20.37) [7.10 ; 116.87]	0.10 [0.02 ; 0.50] p=0.0051 [2]
Interaction p-value					p=0.6247
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	12.5 (2)	1.43 (1.01) [0.35 ; 5.79]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	0.11 [0.02 ; 0.83] p=0.0319 [2]
European Union	5.6 (5)	25.0 (2)	5.63 (2.52) [2.30 ; 13.75]	24.65 (17.43) [6.00 ; 101.24]	0.23 [0.04 ; 1.21] p=0.0823 [2]
Rest of the World	2.9 (17)	22.7 (7)	2.90 (0.70) [1.80 ; 4.67]	22.65 (8.56) [10.76 ; 47.65]	0.13 [0.05 ; 0.31] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.8090
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.5 (19)	7.5 (1)	3.49 (0.80) [2.22 ; 5.48]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.47 [0.06 ; 3.52] p=0.4576 [2]
High Volume	1.9 (5)	24.1 (10)	1.85 (0.83) [0.77 ; 4.47]	24.04 (7.60) [12.89 ; 44.82]	0.08 [0.03 ; 0.23] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.1222

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:24

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Blood And Lymphatic System Disorders					
Overall Population	0.2 (2)	54.7 (30)	0.25 (0.17) [0.06 ; 0.98]	54.58 (9.96) [38.12 ; 78.13]	0.00 [0.00 ; 0.02] p<.0001 [2]
Age Groups					
<75 years	0	48.0 (23)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.8 (2)	100.9 (7)	0.83 (0.59) [0.21 ; 3.38]	100.83 (38.11) [47.70 ; 213.14]	0.01 [0.00 ; 0.04] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	50.2 (8)	0.71 (0.71) [0.10 ; 5.18]	50.16 (17.74) [24.89 ; 101.11]	0.01 [0.00 ; 0.12] p=0.0001 [2]
European Union	0	100.0 (8)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.2 (1)	45.3 (14)	0.17 (0.17) [0.02 ; 1.22]	45.29 (12.11) [26.77 ; 76.64]	0.00 [0.00 ; 0.03] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.3707
Disease Volume Groups					
Low Volume	0	59.9 (8)	--	--	Model not estimable
High Volume	0.7 (2)	53.1 (22)	0.74 (0.52) [0.18 ; 2.98]	52.89 (11.28) [34.75 ; 80.50]	0.01 [0.00 ; 0.06] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:24

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Febrile Neutropenia					
Overall Population	0.1 (1)	52.9 (29)	0.12 (0.12) [0.02 ; 0.88]	52.76 (9.80) [36.63 ; 75.99]	0.00 [0.00 ; 0.02] p<.0001 [2]
Age Groups					
<75 years	0	48.0 (23)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.4 (1)	86.5 (6)	0.42 (0.42) [0.06 ; 3.02]	86.42 (35.28) [38.50 ; 193.99]	0.00 [0.00 ; 0.04] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	50.2 (8)	0.71 (0.71) [0.10 ; 5.18]	50.16 (17.74) [24.89 ; 101.11]	0.01 [0.00 ; 0.12] p=0.0001 [2]
European Union	0	87.5 (7)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0	45.3 (14)	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0	59.9 (8)	--	--	Model not estimable
High Volume	0.4 (1)	50.7 (21)	0.37 (0.37) [0.05 ; 2.65]	50.48 (11.02) [32.84 ; 77.60]	0.01 [0.00 ; 0.06] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:24

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
General Disorders And Administration Site Conditions					
Overall Population	4.2 (34)	7.3 (4)	4.17 (0.72) [2.98 ; 5.84]	7.28 (3.64) [2.72 ; 19.44]	0.57 [0.20 ; 1.62] p=0.2927 [2]
Age Groups					
<75 years	2.4 (14)	6.3 (3)	2.43 (0.65) [1.44 ; 4.11]	6.25 (3.61) [2.01 ; 19.44]	0.39 [0.11 ; 1.36] p=0.1390 [2]
>=75 years	8.3 (20)	14.4 (1)	8.34 (1.87) [5.36 ; 12.99]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.58 [0.08 ; 4.41] p=0.5951 [2]
Interaction p-value					p=0.7420
Geographic Regions					
North America	5.0 (7)	12.5 (2)	4.99 (1.89) [2.36 ; 10.56]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	0.40 [0.08 ; 1.95] p=0.2531 [2]
European Union	7.9 (7)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.4 (20)	6.5 (2)	3.41 (0.76) [2.20 ; 5.30]	6.47 (4.58) [1.61 ; 26.02]	0.53 [0.12 ; 2.27] p=0.3887 [2]
Interaction p-value					p=0.7969
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.3 (18)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	5.9 (16)	9.6 (4)	5.92 (1.48) [3.62 ; 9.69]	9.62 (4.81) [3.59 ; 25.75]	0.62 [0.20 ; 1.85] p=0.3865 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:25

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Fatigue					
Overall Population	2.9 (24)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	1.7 (10)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	5.8 (14)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
European Union	4.5 (4)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.6 (15)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.6 (14)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	3.7 (10)	0	--	--	Model not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:25

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 10 of 20.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Nervous System Disorders					
Overall Population	4.5 (37)	9.1 (5)	4.54 (0.75) [3.29 ; 6.27]	9.10 (4.07) [3.78 ; 21.90]	0.50 [0.20 ; 1.27] p=0.1451 [2]
Age Groups					
<75 years	5.0 (29)	10.4 (5)	5.04 (0.94) [3.50 ; 7.26]	10.41 (4.66) [4.32 ; 25.09]	0.48 [0.19 ; 1.25] p=0.1347 [2]
>=75 years	3.3 (8)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	12.1 (17)	18.8 (3)	12.12 (2.94) [7.49 ; 19.60]	18.81 (10.86) [5.99 ; 59.09]	0.64 [0.19 ; 2.23] p=0.4843 [2]
European Union	4.5 (4)	12.5 (1)	4.50 (2.25) [1.66 ; 12.23]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	0.37 [0.04 ; 3.41] p=0.3711 [2]
Rest of the World	2.7 (16)	3.2 (1)	2.73 (0.68) [1.67 ; 4.46]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.84 [0.11 ; 6.41] p=0.8690 [2]
Interaction p-value					p=0.8536
Disease Volume Groups					
Low Volume	5.5 (30)	7.5 (1)	5.50 (1.00) [3.84 ; 7.89]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.74 [0.10 ; 5.45] p=0.7632 [2]
High Volume	2.6 (7)	9.6 (4)	2.59 (0.98) [1.23 ; 5.45]	9.62 (4.81) [3.59 ; 25.75]	0.27 [0.08 ; 0.93] p=0.0375 [2]
Interaction p-value					p=0.4005

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:25

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Syncope					
Overall Population	1.4 (11)	1.8 (1)	1.35 (0.41) [0.75 ; 2.44]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	0.74 [0.10 ; 5.77] p=0.7748 [2]
Age Groups					
<75 years	1.2 (7)	2.1 (1)	1.22 (0.46) [0.58 ; 2.56]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	0.58 [0.07 ; 4.78] p=0.6152 [2]
>=75 years	1.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	12.5 (1)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.0 (6)	0	--	--	Model not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.5 (8)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	1.1 (3)	2.4 (1)	1.11 (0.64) [0.36 ; 3.46]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.46 [0.05 ; 4.49] p=0.5040 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:25

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 12 of 20.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders					
Overall Population	2.8 (23)	5.5 (3)	2.82 (0.59) [1.87 ; 4.25]	5.46 (3.15) [1.76 ; 16.97]	0.52 [0.15 ; 1.73] p=0.2829 [2]
Age Groups					
<75 years	2.8 (16)	6.3 (3)	2.78 (0.69) [1.70 ; 4.54]	6.25 (3.61) [2.01 ; 19.44]	0.44 [0.13 ; 1.53] p=0.1989 [2]
>=75 years	2.9 (7)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	12.5 (2)	3.56 (1.59) [1.47 ; 8.65]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	0.28 [0.05 ; 1.49] p=0.1357 [2]
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.9 (17)	3.2 (1)	2.90 (0.70) [1.80 ; 4.67]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.90 [0.12 ; 6.79] p=0.9153 [2]
Interaction p-value					p=0.3871
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.8 (15)	15.0 (2)	2.75 (0.71) [1.65 ; 4.58]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.18 [0.04 ; 0.81] p=0.0254 [2]
High Volume	3.0 (8)	2.4 (1)	2.96 (1.05) [1.48 ; 5.94]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	1.23 [0.15 ; 9.95] p=0.8446 [2]
Interaction p-value					p=0.1445

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:25

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Renal And Urinary Disorders					
Overall Population	3.7 (30)	5.5 (3)	4.15 (1.20) [2.36 ; 7.32]	5.38 (3.49) [1.50 ; 19.26]	0.77 [0.19 ; 3.12] p=0.7154 [1]
Age Groups					
<75 years	3.7 (21)	6.3 (3)	4.20 (1.49) [2.09 ; 8.43]	6.14 (4.07) [1.67 ; 22.59]	0.68 [0.16 ; 3.00] p=0.6133 [1]
>=75 years	3.8 (9)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.4 (2)	12.5 (2)	1.43 (1.01) [0.35 ; 5.79]	12.54 (8.87) [3.09 ; 50.95]	0.11 [0.02 ; 0.83] p=0.0319 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.8 (28)	3.2 (1)	4.78 (0.90) [3.29 ; 6.93]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	1.48 [0.20 ; 10.94] p=0.7022 [2]
Interaction p-value					p=0.0731
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.9 (21)	15.0 (2)	4.34 (1.43) [2.27 ; 8.30]	14.41 (12.59) [2.58 ; 80.56]	0.30 [0.05 ; 1.90] p=0.2004 [1]
High Volume	3.3 (9)	2.4 (1)	3.33 (1.11) [1.73 ; 6.42]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	1.39 [0.17 ; 11.05] p=0.7574 [2]
Interaction p-value					p=0.1921

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:25

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Cardiac Disorders					
Overall Population	3.1 (25)	1.8 (1)	3.07 (0.61) [2.07 ; 4.54]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	1.69 [0.23 ; 12.50] p=0.6090 [2]
Age Groups					
<75 years	3.1 (18)	2.1 (1)	3.13 (0.74) [1.97 ; 4.97]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	1.50 [0.20 ; 11.33] p=0.6925 [2]
>=75 years	2.9 (7)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.6 (5)	0	--	--	Model not estimable
European Union	3.4 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.9 (17)	3.2 (1)	2.90 (0.70) [1.80 ; 4.67]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.90 [0.12 ; 6.79] p=0.9153 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.6 (14)	7.5 (1)	2.57 (0.69) [1.52 ; 4.35]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.34 [0.04 ; 2.64] p=0.3029 [2]
High Volume	4.1 (11)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:26

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Gastrointestinal Disorders					
Overall Population	1.2 (10)	12.8 (7)	1.23 (0.39) [0.66 ; 2.28]	12.73 (4.81) [6.06 ; 26.76]	0.10 [0.04 ; 0.25] p<.0001 [2]
Age Groups					
<75 years	1.2 (7)	12.5 (6)	1.22 (0.46) [0.58 ; 2.56]	12.49 (5.10) [5.60 ; 27.88]	0.10 [0.03 ; 0.29] p<.0001 [2]
>=75 years	1.3 (3)	14.4 (1)	1.25 (0.72) [0.40 ; 3.93]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.09 [0.01 ; 0.86] p=0.0365 [2]
Interaction p-value					p=0.9294
Geographic Regions					
North America	0	25.1 (4)	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.5 (9)	9.7 (3)	1.54 (0.51) [0.80 ; 2.96]	9.71 (5.60) [3.12 ; 30.23]	0.16 [0.04 ; 0.59] p=0.0060 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.7 (9)	15.0 (2)	1.65 (0.55) [0.86 ; 3.18]	14.96 (10.58) [3.71 ; 60.22]	0.11 [0.02 ; 0.51] p=0.0052 [2]
High Volume	0.4 (1)	12.1 (5)	0.37 (0.37) [0.05 ; 2.65]	12.02 (5.38) [4.98 ; 29.01]	0.03 [0.00 ; 0.27] p=0.0017 [2]
Interaction p-value					p=0.3432

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:26

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 16 of 20.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Investigations					
Overall Population	0.9 (7)	23.7 (13)	0.91 (0.40) [0.38 ; 2.17]	24.06 (9.60) [10.99 ; 52.68]	0.04 [0.01 ; 0.12] p<.0001 [1]
Age Groups					
<75 years	1.0 (6)	27.1 (13)	1.15 (0.56) [0.44 ; 3.00]	27.47 (11.08) [12.43 ; 60.74]	0.04 [0.01 ; 0.15] p<.0001 [1]
>=75 years	0.4 (1)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	31.4 (5)	0.71 (0.71) [0.10 ; 5.18]	31.35 (14.02) [12.92 ; 76.09]	0.02 [0.00 ; 0.20] p=0.0008 [2]
European Union	1.1 (1)	12.5 (1)	1.13 (1.13) [0.15 ; 8.30]	12.33 (12.33) [1.67 ; 90.88]	0.09 [0.01 ; 1.54] p=0.0954 [2]
Rest of the World	0.9 (5)	22.7 (7)	1.07 (0.69) [0.30 ; 3.82]	23.60 (16.14) [6.14 ; 90.64]	0.05 [0.01 ; 0.29] p=0.0011 [1]
Interaction p-value					p=0.7394
Disease Volume Groups					
Low Volume	0	67.3 (9)	--	--	Model not estimable
High Volume	2.6 (7)	9.6 (4)	2.59 (0.98) [1.23 ; 5.45]	9.62 (4.81) [3.59 ; 25.75]	0.27 [0.08 ; 0.93] p=0.0375 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:26

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 17 of 20.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Neutrophil Count Decreased					
Overall Population	0.1 (1)	20.1 (11)	0.12 (0.12) [0.02 ; 0.88]	20.01 (6.03) [11.07 ; 36.19]	0.01 [0.00 ; 0.05] p<.0001 [2]
Age Groups					
<75 years	0.2 (1)	23.0 (11)	0.17 (0.17) [0.02 ; 1.24]	22.90 (6.91) [12.66 ; 41.44]	0.01 [0.00 ; 0.06] p<.0001 [2]
>=75 years	0	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	25.1 (4)	--	--	Model not estimable
European Union	0	12.5 (1)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.2 (1)	19.4 (6)	0.17 (0.17) [0.02 ; 1.22]	19.41 (7.92) [8.69 ; 43.35]	0.01 [0.00 ; 0.07] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	0	52.4 (7)	--	--	Model not estimable
High Volume	0.4 (1)	9.6 (4)	0.37 (0.37) [0.05 ; 2.65]	9.62 (4.81) [3.59 ; 25.75]	0.04 [0.00 ; 0.35] p=0.0039 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:26

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 18 of 20.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Injury, Poisoning And Procedural Complications					
Overall Population	2.3 (19)	1.8 (1)	2.33 (0.53) [1.48 ; 3.66]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	1.28 [0.17 ; 9.62] p=0.8094 [2]
Age Groups					
<75 years	2.1 (12)	2.1 (1)	2.08 (0.60) [1.18 ; 3.68]	2.08 (2.08) [0.29 ; 14.88]	1.00 [0.13 ; 7.75] p=0.9992 [2]
>=75 years	2.9 (7)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0.7 (1)	6.3 (1)	0.71 (0.71) [0.10 ; 5.18]	6.27 (6.27) [0.86 ; 45.53]	0.11 [0.01 ; 1.88] p=0.1272 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.1 (18)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	3.1 (17)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	0.7 (2)	2.4 (1)	0.74 (0.52) [0.18 ; 2.98]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	0.31 [0.03 ; 3.44] p=0.3371 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:26

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 19 of 20.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Metabolism And Nutrition Disorders					
Overall Population	1.8 (15)	7.3 (4)	1.84 (0.47) [1.11 ; 3.06]	7.28 (3.64) [2.72 ; 19.44]	0.25 [0.08 ; 0.76] p=0.0149 [2]
Age Groups					
<75 years	1.9 (11)	4.2 (2)	1.91 (0.58) [1.06 ; 3.46]	4.16 (2.94) [1.04 ; 16.73]	0.46 [0.10 ; 2.08] p=0.3116 [2]
>=75 years	1.7 (4)	28.8 (2)	1.67 (0.83) [0.62 ; 4.49]	28.81 (20.37) [7.10 ; 116.87]	0.06 [0.01 ; 0.32] p=0.0013 [2]
Interaction p-value					p=0.0745
Geographic Regions					
North America	2.1 (3)	18.8 (3)	2.14 (1.23) [0.68 ; 6.72]	18.81 (10.86) [5.99 ; 59.09]	0.11 [0.02 ; 0.57] p=0.0090 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.0 (12)	3.2 (1)	2.05 (0.59) [1.16 ; 3.61]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.63 [0.08 ; 4.91] p=0.6604 [2]
Interaction p-value					p=0.1952
Disease Volume Groups					
Low Volume	2.4 (13)	7.5 (1)	2.38 (0.66) [1.38 ; 4.12]	7.48 (7.48) [1.04 ; 53.62]	0.32 [0.04 ; 2.46] p=0.2719 [2]
High Volume	0.7 (2)	7.2 (3)	0.74 (0.52) [0.18 ; 2.98]	7.21 (4.16) [2.31 ; 22.49]	0.10 [0.02 ; 0.62] p=0.0133 [2]
Interaction p-value					p=0.4124

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:27

TABLE 7.3: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Severe (NCI-CTCAE>=3): Overall and with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group - Overall and by Subgroups - mSAF

Table page 20 of 20.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Docetaxel + NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Eye Disorders					
Overall Population	2.6 (21)	1.8 (1)	2.58 (0.56) [1.68 ; 3.95]	1.82 (1.82) [0.25 ; 12.98]	1.42 [0.19 ; 10.58] p=0.7343 [2]
Age Groups					
<75 years	2.8 (16)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	2.1 (5)	14.4 (1)	2.09 (0.93) [0.86 ; 5.06]	14.40 (14.40) [1.99 ; 104.37]	0.14 [0.02 ; 1.27] p=0.0803 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	8.6 (12)	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.1 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.4 (8)	3.2 (1)	1.36 (0.48) [0.68 ; 2.74]	3.24 (3.24) [0.45 ; 23.15]	0.42 [0.05 ; 3.40] p=0.4163 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Disease Volume Groups					
Low Volume	1.8 (10)	0	--	--	Model not estimable
High Volume	4.1 (11)	2.4 (1)	4.07 (1.23) [2.25 ; 7.37]	2.40 (2.40) [0.34 ; 17.24]	1.69 [0.22 ; 13.26] p=0.6146 [2]
Interaction p-value					p not estimable

Note(s): The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
[1] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Negative Binomial model with the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a negative binomial model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
[2] The incidence rates ratios (IRR) and its confidence interval are based on a Poisson model to avoid convergence issues when there are no patients with 2 or more AEs per patient.
The Poisson model included the number of events as dependent variable, the treatment arm as categorical independent variable and the natural log of the treatment emergent period (in years) as offset variable.
The interaction p-value based on a Poisson model, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; #AE: Number of Adverse Events; CI=confidence interval; HR: Hazard Ratio; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PT: Preferred Term; SE: Standard Error; SOC: System Organ Class.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Tuesday, July 7, 2020 at 15:41:27

Anhang 4-BB: Post-hoc definierte Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET

TABLE 4.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment-Emergent Serious Adverse Events (Months) - mSAF

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N)(a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	69 (31.4%)	151 (68.6%)	36.16 (1.25)	NE [48.33; NE]	0.29 [0.16; 0.50]	<0.0001	0.1124
Docetaxel + NSAA + ADT	139	35 (25.2%)	104 (74.8%)	3.49 (0.12)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	47 (47.0%)	53 (53.0%)	28.80 (1.92)	31.70 [23.33; NE]	0.17 [0.08; 0.36]	<0.0001	0.1124
Docetaxel + NSAA + ADT	19	12 (63.2%)	7 (36.8%)	2.38 (0.43)	1.97 [0.33; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	17 (27.4%)	45 (72.6%)	30.77 (1.62)	NE [34.17; NE]	0.23 [0.08; 0.64]	0.0020	0.7033
Docetaxel + NSAA + ADT	46	14 (30.4%)	32 (69.6%)	3.59 (0.21)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	15 (34.1%)	29 (65.9%)	23.34 (1.93)	NE [22.01; NE]	0.24 [0.07; 0.79]	0.0106	0.7033
Docetaxel + NSAA + ADT	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	2.80 (0.27)	NE [1.77; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	84 (39.3%)	130 (60.7%)	33.48 (1.32)	48.33 [39.79; NE]	0.34 [0.19; 0.59]	<0.0001	0.7033
Docetaxel + NSAA + ADT	90	25 (27.8%)	65 (72.2%)	3.30 (0.17)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	72 (35.5%)	131 (64.5%)	35.07 (1.30)	NE [41.40; NE]	0.31 [0.14; 0.67]	0.0015	0.9459
Docetaxel + NSAA + ADT	39	10 (25.6%)	29 (74.4%)	2.00 (0.12)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	44 (37.6%)	73 (62.4%)	31.65 (1.81)	46.42 [31.70; NE]	0.36 [0.20; 0.64]	0.0004	0.9459
Docetaxel + NSAA + ADT	119	37 (31.1%)	82 (68.9%)	3.41 (0.14)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:47

TABLE 4.2.2.: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment-Emergent Serious Adverse Events (Months) - Progression-adjusted Analysis - mSAF

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	66 (30.0%)	154 (70.0%)	36.69 (1.24)	NE [48.33; NE]	0.27 [0.15; 0.48]	<0.0001	0.1173
Docetaxel + NSAA + ADT	139	35 (25.2%)	104 (74.8%)	3.49 (0.12)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	45 (45.0%)	55 (55.0%)	29.58 (1.91)	31.54 [23.75; NE]	0.16 [0.07; 0.34]	<0.0001	0.1173
Docetaxel + NSAA + ADT	19	12 (63.2%)	7 (36.8%)	2.38 (0.43)	1.97 [0.33; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	16 (25.8%)	46 (74.2%)	31.26 (1.56)	NE [34.17; NE]	0.18 [0.06; 0.56]	0.0008	0.6852
Docetaxel + NSAA + ADT	46	14 (30.4%)	32 (69.6%)	3.59 (0.21)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	14 (31.8%)	30 (68.2%)	23.86 (1.91)	NE [22.01; NE]	0.24 [0.07; 0.79]	0.0106	0.6852
Docetaxel + NSAA + ADT	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	2.80 (0.27)	NE [1.77; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	81 (37.9%)	133 (62.1%)	34.04 (1.31)	NE [41.40; NE]	0.33 [0.19; 0.57]	<0.0001	0.6852
Docetaxel + NSAA + ADT	90	25 (27.8%)	65 (72.2%)	3.30 (0.17)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	71 (35.0%)	132 (65.0%)	35.34 (1.29)	NE [41.40; NE]	0.31 [0.14; 0.67]	0.0015	0.8034
Docetaxel + NSAA + ADT	39	10 (25.6%)	29 (74.4%)	2.00 (0.12)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	40 (34.2%)	77 (65.8%)	32.82 (1.80)	NE [34.17; NE]	0.31 [0.17; 0.58]	<0.0001	0.8034
Docetaxel + NSAA + ADT	119	37 (31.1%)	82 (68.9%)	3.41 (0.14)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The Hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:48

TABLE 4.3.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=320)	Docetaxel + NSAA + ADT (N=160)
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Blood and lymphatic system disorders			
Total number of subjects (a)	N	320	158
Number of subjects with events	N	1 (0.3%)	24 (15.2%)
Number of censored cases	N	319 (99.7%)	134 (84.8%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.02 [0.00; 0.15]
	p-value (d)		<0.0001
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Cardiac disorders			
Total number of subjects (a)	N	320	158
Number of subjects with events	N	19 (5.9%)	1 (0.6%)
Number of censored cases	N	301 (94.1%)	157 (99.4%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.47 [0.05; 4.51]
	p-value (d)		0.4993
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Gastrointestinal disorders			
Total number of subjects (a)	N	320	158
Number of subjects with events	N	9 (2.8%)	5 (3.2%)
Number of censored cases	N	311 (97.2%)	153 (96.8%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.18 [0.03; 1.09]
	p-value (d)		0.0493

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals 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 volume of disease (low versus high),
use of antiresorptive therapy (yes versus no), adult comorbidity evaluation score (0 to 1, 2 to 3) and region (Europe, Australia/New Zealand, North America),
and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by volume of disease (low versus high), use of antiresorptive therapy (yes versus no), adult comorbidity evaluation score (0 to 1, 2 to 3) and region (Europe, Australia/New Zealand, North America).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:48

TABLE 4.3.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=320)	Docetaxel + NSAA + ADT (N=160)
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: General disorders and administration site conditions			
Total number of subjects (a)	N	320	158
Number of subjects with events	N	9 (2.8%)	4 (2.5%)
Number of censored cases	N	311 (97.2%)	154 (97.5%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.30 [0.05; 1.87]
	p-value (d)		0.1807
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Infections and infestations			
Total number of subjects (a)	N	320	158
Number of subjects with events	N	17 (5.3%)	12 (7.6%)
Number of censored cases	N	303 (94.7%)	146 (92.4%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.19 [0.06; 0.58]
	p-value (d)		0.0018
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Injury, poisoning and procedural complications			
Total number of subjects (a)	N	320	158
Number of subjects with events	N	17 (5.3%)	1 (0.6%)
Number of censored cases	N	303 (94.7%)	157 (99.4%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.33 [0.12; 14.78]
	p-value (d)		0.8169

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals 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 volume of disease (low versus high),
use of antiresorptive therapy (yes versus no), adult comorbidity evaluation score (0 to 1, 2 to 3) and region (Europe, Australia/New Zealand, North America),
and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by volume of disease (low versus high), use of antiresorptive therapy (yes versus no), adult comorbidity evaluation score (0 to 1, 2 to 3) and region (Europe, Australia/New Zealand, North America).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:48

TABLE 4.3.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=320)	Docetaxel + NSAA + ADT (N=160)
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Total number of subjects (a)	N	320	158
Number of subjects with events	N	14 (4.4%)	1 (0.6%)
Number of censored cases	N	306 (95.6%)	157 (99.4%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.36 [0.14; 12.86]
	p-value (d)		0.7850
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Nervous system disorders			
Total number of subjects (a)	N	320	158
Number of subjects with events	N	17 (5.3%)	2 (1.3%)
Number of censored cases	N	303 (94.7%)	156 (98.7%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.19 [0.20; 6.97]
	p-value (d)		0.8475
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Renal and urinary disorders			
Total number of subjects (a)	N	320	158
Number of subjects with events	N	19 (5.9%)	1 (0.6%)
Number of censored cases	N	301 (94.1%)	157 (99.4%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.99 [0.20; 20.16]
	p-value (d)		0.5528

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals 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 volume of disease (low versus high),
use of antiresorptive therapy (yes versus no), adult comorbidity evaluation score (0 to 1, 2 to 3) and region (Europe, Australia/New Zealand, North America),
and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by volume of disease (low versus high), use of antiresorptive therapy (yes versus no), adult comorbidity evaluation score (0 to 1, 2 to 3) and region (Europe, Australia/New Zealand, North America).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:48

TABLE 4.3.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=320)	Docetaxel + NSAA + ADT (N=160)
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Vascular disorders			
Total number of subjects (a)	N	320	158
Number of subjects with events	N	10 (3.1%)	0 (0.0%)
Number of censored cases	N	310 (96.9%)	158 (100.0%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		35060579 [0.00; NE]
	p-value (d)		0.0891
Any Serious TEAE incidence selected: PT: Febrile neutropenia			
Total number of subjects (a)	N	320	158
Number of subjects with events	N	0 (0.0%)	24 (15.2%)
Number of censored cases	N	320 (100.0%)	134 (84.8%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.00 [0.00; NE]
	p-value (d)		<0.0001

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals 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 volume of disease (low versus high),
use of antiresorptive therapy (yes versus no), adult comorbidity evaluation score (0 to 1, 2 to 3) and region (Europe, Australia/New Zealand, North America),
and was relative to the Docetaxel + NSAA + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by volume of disease (low versus high), use of antiresorptive therapy (yes versus no), adult comorbidity evaluation score (0 to 1, 2 to 3) and region (Europe, Australia/New Zealand, North America).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:48

TABLE 4.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Blood and lymphatic system disorders

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N)(a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	0 (0.0%)	220 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	<0.0001	0.9901
Conventional NSAA	139	19 (13.7%)	120 (86.3%)	2.85 (0.06)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	1 (1.0%)	99 (99.0%)	4.86 (NE)	NE [NE; NE]	0.02 [0.00; 0.20]	<0.0001	0.9901
Conventional NSAA	19	5 (26.3%)	14 (73.7%)	2.42 (0.28)	NE [2.99; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	0 (0.0%)	62 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0028	0.9999
Conventional NSAA	46	6 (13.0%)	40 (87.0%)	2.94 (0.09)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	0 (0.0%)	44 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0004	0.9999
Conventional NSAA	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)	2.24 (0.15)	NE [2.53; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	1 (0.5%)	213 (99.5%)	4.86 (NE)	NE [NE; NE]	0.02 [0.00; 0.18]	<0.0001	0.9999
Conventional NSAA	90	12 (13.3%)	78 (86.7%)	2.69 (0.09)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	0 (0.0%)	203 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	<0.0001	0.9877
Conventional NSAA	39	6 (15.4%)	33 (84.6%)	2.36 (0.09)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	1 (0.9%)	116 (99.1%)	4.86 (NE)	NE [NE; NE]	0.04 [0.00; 0.31]	<0.0001	0.9877
Conventional NSAA	119	18 (15.1%)	101 (84.9%)	2.80 (0.08)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:49

TABLE 4.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Cardiac disorders

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	13 (5.9%)	207 (94.1%)	36.03 (0.44)	NE [NE; NE]	1.10 [0.10; 11.95]	0.9365	0.9903
Conventional NSAA	139	1 (0.7%)	138 (99.3%)	1.45 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	6 (6.0%)	94 (94.0%)	30.60 (0.51)	NE [NE; NE]	1546463 [0.00; NE]	0.6443	0.9903
Conventional NSAA	19	0 (0.0%)	19 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	5 (8.1%)	57 (91.9%)	36.42 (0.59)	NE [37.42; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA	46	0 (0.0%)	46 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	2 (4.5%)	42 (95.5%)	30.83 (1.00)	NE [31.54; NE]	1254533 [0.00; NE]	0.8694	1.0000
Conventional NSAA	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	12 (5.6%)	202 (94.4%)	28.25 (0.34)	NE [NE; NE]	1.10 [0.12; 10.50]	0.9339	1.0000
Conventional NSAA	90	1 (1.1%)	89 (98.9%)	1.45 (NE)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	11 (5.4%)	192 (94.6%)	36.27 (0.41)	NE [NE; NE]	0.49 [0.05; 4.77]	0.5333	0.9917
Conventional NSAA	39	1 (2.6%)	38 (97.4%)	1.45 (NE)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	8 (6.8%)	109 (93.2%)	30.09 (0.56)	NE [NE; NE]	177215.4 [0.00; NE]	0.8145	0.9917
Conventional NSAA	119	0 (0.0%)	119 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:49

TABLE 4.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Gastrointestinal disorders

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	6 (2.7%)	214 (97.3%)	39.03 (0.38)	NE [NE; NE]	0.35 [0.07; 1.67]	0.1702	0.7989
Conventional NSAA	139	4 (2.9%)	135 (97.1%)	2.94 (0.04)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	3 (3.0%)	97 (97.0%)	33.31 (0.32)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0225	0.7989
Conventional NSAA	19	1 (5.3%)	18 (94.7%)	0.69 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	0 (0.0%)	62 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0930	0.9999
Conventional NSAA	46	2 (4.3%)	44 (95.7%)	2.93 (0.09)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	2 (4.5%)	42 (95.5%)	24.94 (0.45)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9999
Conventional NSAA	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	7 (3.3%)	207 (96.7%)	38.95 (0.38)	NE [NE; NE]	0.30 [0.06; 1.58]	0.1336	0.9999
Conventional NSAA	90	3 (3.3%)	87 (96.7%)	1.20 (0.02)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	7 (3.4%)	196 (96.6%)	38.83 (0.43)	NE [NE; NE]	0.39 [0.04; 3.97]	0.4091	0.5461
Conventional NSAA	39	1 (2.6%)	38 (97.4%)	1.22 (NE)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	2 (1.7%)	115 (98.3%)	33.53 (0.20)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0442	0.5461
Conventional NSAA	119	4 (3.4%)	115 (96.6%)	2.92 (0.04)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:49

TABLE 4.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

Any Serious TEAE incidence selected: SOC: General disorders and administration site conditions

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	3 (1.4%)	217 (98.6%)	28.99 (0.14)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0260	0.5418
Conventional NSAA	139	3 (2.2%)	136 (97.8%)	2.83 (0.02)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	6 (6.0%)	94 (94.0%)	28.90 (0.63)	NE [NE; NE]	0.33 [0.03; 3.53]	0.3344	0.5418
Conventional NSAA	19	1 (5.3%)	18 (94.7%)	1.97 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	1 (1.6%)	61 (98.4%)	5.91 (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA	46	0 (0.0%)	46 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	3 (6.8%)	41 (93.2%)	28.94 (1.09)	NE [NE; NE]	6655327 [0.00; NE]	0.4639	1.0000
Conventional NSAA	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	5 (2.3%)	209 (97.7%)	28.77 (0.22)	NE [NE; NE]	0.07 [0.01; 0.57]	0.0030	1.0000
Conventional NSAA	90	4 (4.4%)	86 (95.6%)	2.81 (0.04)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	3 (1.5%)	200 (98.5%)	29.00 (0.14)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9931
Conventional NSAA	39	0 (0.0%)	39 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	6 (5.1%)	111 (94.9%)	29.09 (0.55)	NE [NE; NE]	0.40 [0.08; 2.14]	0.2757	0.9931
Conventional NSAA	119	4 (3.4%)	115 (96.6%)	2.82 (0.03)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:49

TABLE 4.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Infections and infestations

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	12 (5.5%)	208 (94.5%)	46.36 (0.62)	NE [NE; NE]	0.19 [0.05; 0.66]	0.0037	0.6698
Conventional NSAA	139	10 (7.2%)	129 (92.8%)	3.38 (0.06)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	5 (5.0%)	95 (95.0%)	22.53 (0.44)	NE [NE; NE]	0.18 [0.03; 1.29]	0.0547	0.6698
Conventional NSAA	19	2 (10.5%)	17 (89.5%)	0.26 (0.00)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	1 (1.6%)	61 (98.4%)	0.20 (NE)	NE [NE; NE]	0.37 [0.03; 4.08]	0.3970	0.8652
Conventional NSAA	46	2 (4.3%)	44 (95.7%)	1.32 (0.03)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	3 (6.8%)	41 (93.2%)	17.62 (0.54)	NE [NE; NE]	0.26 [0.02; 2.83]	0.2308	0.8652
Conventional NSAA	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	3.40 (0.20)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	13 (6.1%)	201 (93.9%)	46.14 (0.66)	NE [NE; NE]	0.15 [0.04; 0.57]	0.0012	0.8652
Conventional NSAA	90	8 (8.9%)	82 (91.1%)	2.42 (0.06)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	14 (6.9%)	189 (93.1%)	45.86 (0.71)	NE [NE; NE]	0.38 [0.07; 2.08]	0.2471	0.1545
Conventional NSAA	39	2 (5.1%)	37 (94.9%)	2.51 (0.08)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	3 (2.6%)	114 (97.4%)	9.97 (0.11)	NE [NE; NE]	0.13 [0.02; 0.69]	0.0063	0.1545
Conventional NSAA	119	10 (8.4%)	109 (91.6%)	3.33 (0.07)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:49

TABLE 4.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Injury, poisoning and procedural complications

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	9 (4.1%)	211 (95.9%)	40.63 (0.46)	NE [NE; NE]	1.17 [0.11; 13.00]	0.8953	0.9905
Conventional NSAA	139	1 (0.7%)	138 (99.3%)	3.98 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	8 (8.0%)	92 (92.0%)	18.10 (0.24)	NE [NE; NE]	570634.1 [0.00; NE]	0.6783	0.9905
Conventional NSAA	19	0 (0.0%)	19 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	1 (1.6%)	61 (98.4%)	29.60 (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1877	1.0000
Conventional NSAA	46	1 (2.2%)	45 (97.8%)	3.98 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	0 (0.0%)	44 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	16 (7.5%)	198 (92.5%)	39.49 (0.61)	NE [NE; NE]	2094235 [0.00; NE]	0.2718	1.0000
Conventional NSAA	90	0 (0.0%)	90 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	13 (6.4%)	190 (93.6%)	28.50 (0.35)	NE [NE; NE]	587804.4 [0.00; NE]	0.5338	0.9913
Conventional NSAA	39	0 (0.0%)	39 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	4 (3.4%)	113 (96.6%)	40.87 (0.65)	NE [NE; NE]	0.88 [0.06; 14.09]	0.9286	0.9913
Conventional NSAA	119	1 (0.8%)	118 (99.2%)	3.98 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:49

TABLE 4.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N)(a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	9 (4.1%)	211 (95.9%)	26.83 (0.25)	NE [NE; NE]	1.53 [0.16; 14.99]	0.7134	0.9927
Conventional NSAA	139	1 (0.7%)	138 (99.3%)	0.66 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	5 (5.0%)	95 (95.0%)	37.36 (0.72)	NE [NE; NE]	4339468 [0.00; NE]	0.5345	0.9927
Conventional NSAA	19	0 (0.0%)	19 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	1 (1.6%)	61 (98.4%)	16.03 (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9999
Conventional NSAA	46	0 (0.0%)	46 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	1 (2.3%)	43 (97.7%)	27.17 (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9999
Conventional NSAA	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	12 (5.6%)	202 (94.4%)	37.13 (0.49)	NE [NE; NE]	1.82 [0.21; 15.88]	0.5805	0.9999
Conventional NSAA	90	1 (1.1%)	89 (98.9%)	0.66 (NE)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	9 (4.4%)	194 (95.6%)	37.55 (0.43)	NE [NE; NE]	0.63 [0.07; 5.83]	0.6803	0.9925
Conventional NSAA	39	1 (2.6%)	38 (97.4%)	0.66 (NE)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	5 (4.3%)	112 (95.7%)	26.63 (0.41)	NE [NE; NE]	8685054 [0.00; NE]	0.2928	0.9925
Conventional NSAA	119	0 (0.0%)	119 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:50

TABLE 4.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Nervous system disorders

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	7 (3.2%)	213 (96.8%)	26.63 (0.23)	NE [NE; NE]	0.60 [0.04; 9.60]	0.7152	0.6024
Conventional NSAA	139	1 (0.7%)	138 (99.3%)	1.61 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	10 (10.0%)	90 (90.0%)	34.77 (0.85)	NE [NE; NE]	0.56 [0.06; 5.40]	0.6125	0.6024
Conventional NSAA	19	1 (5.3%)	18 (94.7%)	1.61 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	2 (3.2%)	60 (96.8%)	6.27 (0.11)	NE [NE; NE]	0.72 [0.04; 11.47]	0.8137	0.7143
Conventional NSAA	46	1 (2.2%)	45 (97.8%)	1.61 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	1 (2.3%)	43 (97.7%)	10.55 (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.7143
Conventional NSAA	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	14 (6.5%)	200 (93.5%)	35.66 (0.45)	NE [NE; NE]	1.19 [0.12; 11.40]	0.8830	0.7143
Conventional NSAA	90	1 (1.1%)	89 (98.9%)	1.61 (NE)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	13 (6.4%)	190 (93.6%)	35.76 (0.44)	NE [NE; NE]	569795.8 [0.00; NE]	0.6792	0.9889
Conventional NSAA	39	0 (0.0%)	39 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	4 (3.4%)	113 (96.6%)	20.08 (0.32)	NE [NE; NE]	1.48 [0.25; 8.88]	0.6649	0.9889
Conventional NSAA	119	2 (1.7%)	117 (98.3%)	1.61 (0.00)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:50

TABLE 4.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Renal and urinary disorders

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	13 (5.9%)	207 (94.1%)	39.75 (0.51)	NE [NE; NE]	1.73 [0.18; 16.64]	0.6311	0.9907
Conventional NSAA	139	1 (0.7%)	138 (99.3%)	4.24 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	6 (6.0%)	94 (94.0%)	25.66 (0.20)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9907
Conventional NSAA	19	0 (0.0%)	19 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	2 (3.2%)	60 (96.8%)	34.63 (0.60)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA	46	0 (0.0%)	46 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	0 (0.0%)	44 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	17 (7.9%)	197 (92.1%)	39.24 (0.56)	NE [NE; NE]	1.14 [0.12; 10.94]	0.9123	1.0000
Conventional NSAA	90	1 (1.1%)	89 (98.9%)	4.24 (NE)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	14 (6.9%)	189 (93.1%)	39.70 (0.50)	NE [NE; NE]	588067.5 [0.00; NE]	0.6597	0.9914
Conventional NSAA	39	0 (0.0%)	39 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	5 (4.3%)	112 (95.7%)	34.02 (0.57)	NE [NE; NE]	1.85 [0.17; 20.48]	0.6086	0.9914
Conventional NSAA	119	1 (0.8%)	118 (99.2%)	4.24 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:50

TABLE 4.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Vascular disorders

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N)(a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	3 (1.4%)	217 (98.6%)	41.59 (0.23)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9997
Conventional NSAA	139	0 (0.0%)	139 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	7 (7.0%)	93 (93.0%)	43.87 (1.10)	NE [NE; NE]	4344569 [0.00; NE]	0.4458	0.9997
Conventional NSAA	19	0 (0.0%)	19 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	1 (1.6%)	61 (98.4%)	1.18 (NE)	NE [NE; NE]	22297090 [0.00; NE]	0.3942	1.0000
Conventional NSAA	46	0 (0.0%)	46 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	2 (4.5%)	42 (95.5%)	21.61 (0.56)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	7 (3.3%)	207 (96.7%)	45.44 (0.45)	NE [NE; NE]	5719257 [0.00; NE]	0.3667	1.0000
Conventional NSAA	90	0 (0.0%)	90 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	4 (2.0%)	199 (98.0%)	41.44 (0.27)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9998
Conventional NSAA	39	0 (0.0%)	39 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	6 (5.1%)	111 (94.9%)	44.53 (0.91)	NE [NE; NE]	29328660 [0.00; NE]	0.0847	0.9998
Conventional NSAA	119	0 (0.0%)	119 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:50

TABLE 4.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF

Any Serious TEAE incidence selected: PT: Febrile neutropenia

Subgroup/Treatment	Total number of subjects (N) (a)	Number of subjects with events (N)	Number of censored cases (N)	Mean (SE)	Median [95% CI] (b)	Hazard Ratio (c)	p-value (d)	Interaction p-value (e)
Age group								
<75								
Enzalutamide + ADT	220	0 (0.0%)	220 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	<0.0001	0.9998
Conventional NSAA	139	19 (13.7%)	120 (86.3%)	2.85 (0.06)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	100	0 (0.0%)	100 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	<0.0001	0.9998
Conventional NSAA	19	5 (26.3%)	14 (73.7%)	2.42 (0.28)	NE [2.99; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	62	0 (0.0%)	62 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0028	1.0000
Conventional NSAA	46	6 (13.0%)	40 (87.0%)	2.94 (0.09)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	44	0 (0.0%)	44 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0004	1.0000
Conventional NSAA	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)	2.24 (0.15)	NE [2.53; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	214	0 (0.0%)	214 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	<0.0001	1.0000
Conventional NSAA	90	12 (13.3%)	78 (86.7%)	2.69 (0.09)	NE [NE; NE]			
Volume of Disease								
Low								
Enzalutamide + ADT	203	0 (0.0%)	203 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	<0.0001	1.0000
Conventional NSAA	39	6 (15.4%)	33 (84.6%)	2.36 (0.09)	NE [NE; NE]			
High								
Enzalutamide + ADT	117	0 (0.0%)	117 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	<0.0001	1.0000
Conventional NSAA	119	18 (15.1%)	101 (84.9%)	2.80 (0.08)	NE [NE; NE]			

Note(s): Two subjects (ANZUP1304-00492 and ANZUP1304-01068) have the start of the antineoplastic treatment date prior to the docetaxel start date.
(a) Number of patients in the modified safety population (mSAF) population.
(b) Median and confidence intervals were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model.
(c) The hazard ratio was based on an unstratified Cox regression model per subgroup, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
(e) The interaction p-value based on an unstratified Cox regression model per subgroup analyses, with treatment and the subgroup variable and their interaction effect as covariates in the model. The p-value reported is that of the interaction effect.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Friday, February 21, 2020 at 10:36:50